



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **FARMACOLOGIA - DIFERENÇAS ENTRE SEXOS**

Trabalho submetido por  
**Rita Nogueira de Aquino Pires**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Outubro de 2015**



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **FARMACOLOGIA - DIFERENÇAS ENTRE SEXOS**

Trabalho submetido por  
**Rita Nogueira de Aquino Pires**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Doutora Isabel Margarida Costa**

**Outubro de 2015**



Ao meu avô Zé,  
à minha avó Nina  
e à minha avó Alice,  
que estejam onde estiverem  
estão de certo orgulhosos  
daquilo que consegui  
até hoje.  
E ao meu avô Jorge.



## **Agradecimentos**

À Doutora Isabel Margarida Costa, por toda a ajuda e orientação, pela disponibilidade e conhecimentos que me transmitiu. O meu muito obrigado.

À minha família, porque sem eles não seria possível concretizar este sonho. Por toda a ajuda, paciência, amor e apoio.

Ao Ricardo Costa, pela ajuda, pelo carinho, por nunca me deixar desistir e por acreditar sempre em mim.

Às minhas amigas de sempre, que estiveram comigo durante estes 5 longos anos, pela amizade, companheirismo e momentos vividos, aos quais não irei esquecer.



## Resumo

A terapêutica farmacológica, em qualquer patologia, deve ser otimizada de modo a maximizar a eficácia dos fármacos e minimizar os seus efeitos adversos. Para tal, é essencial conhecer os diversos factores que afetam a ação do fármaco no organismo e a forma como estes influenciam a resposta farmacológica no doente. Entre vários outros factores, o género é um factor fisiológico importante na eficácia e segurança clínica. Trata-se, todavia, de um parâmetro também ele influenciado por outros factores, como os anatomofisiológicos e hormonais. As diferenças anatómicas e hormonais entre homens e mulheres têm uma influência direta quer a nível do perfil farmacocinético, quer no comportamento farmacodinâmico dos fármacos, e, consequentemente contribuir para uma variabilidade farmacoterapêutica entre sexos. O mesmo ocorre com as hormonas sexuais, que podem influenciar secreção ácida gástrica, a motilidade e tempo de trânsito gastrointestinal, percentagem de tecido adiposo, de massa muscular e de água corporal, entre outros.

Contudo, durante muitos anos a maioria dos ensaios clínicos e estudos usou apenas homens, não sendo testadas a segurança e tolerabilidade dos fármacos no organismo na mulher. Tal facto contribuiu para alguma ineficácia terapêutica e maior risco de efeitos adversos no sexo feminino, face à falta de dados sobre o comportamento dos fármacos nas mulheres.

Este tema é ainda relativamente recente e por isso carece de resultados conclusivos, e os estudos existentes apresentam algumas lacunas e inúmeras divergências, o que o torna um tema de particular interesse.

*Palavras-chave: género, sexo, farmacocinética, farmacodinâmica.*





## Abstract

Pharmacology therapeutics, in any of the pathologies, should be optimised in order to maximize drugs efficiency and minimize adverse effects. Thus it is essential to recognize the multiple factors affecting drug activity in the organism as well as the way they influence the pharmacologic response in the patient. Among other factors, the gender is an important physiological factor in the efficiency and clinical security. However this parameter may be also influenced by other factors, such as hormonal and anatomo-physiological factors. Anatomic and hormonal differences between males and females can directly influence both at the level of the pharmacokinetic profile and pharmacodynamics behaviour of the drugs and, as a consequence they contribute to pharmacotherapeutics variability between genders. Sexual hormones may also influence as well as others such as gastric pH, gastrointestinal motility, acidic gastric secretion or body water percentage.

However, in most of the clinical trials and studies so far, only male individuals have been studied and consequently the tolerability and security for females have not been evaluated. This contributed to an inefficient therapeutics and a higher risk for adverse effects in females, due to the lack of data regarding drugs behaviour in this gender.

This subject is quite recent and conclusive results are needed. Unfortunately the existing data show several gaps and divergences making this subject an attractive one.

*Key words: gender, sex, pharmacokinetics, pharmacodynamics*



# Índice Geral

<b>Introdução .....</b>	<b>18</b>
<b>Desenvolvimento .....</b>	<b>23</b>
<b>1. Diferenças fisiológicas entre géneros que afetam o efeito dos fármacos .....</b>	<b>23</b>
1.1 Diferenças anatómicas.....	23
1.2 Diferenças Hormonais.....	24
1.2.1 Ciclo Menstrual .....	26
1.3 Gravidez .....	27
1.4 Menopausa .....	29
<b>2. Diferenças farmacocinéticas entre géneros .....</b>	<b>30</b>
2.1 Absorção.....	30
2.1.1 Biodisponibilidade .....	31
Glicoproteína-P .....	32
CYP intestinais.....	33
2.2 Distribuição .....	35
2.3 Metabolização .....	37
2.3.1. Enzimas de Fase I.....	39
CYP 3A4 .....	39
CYP 2D6 .....	40
CYP 1A2 .....	41
CYP 2C9 .....	42
CYP 2C19 .....	42
CYP 2E1.....	43
2.3.2. Enzimas de Fase II .....	43
Glucuronosiltransferase.....	44
N-acetiltransferase.....	44
Sulfotransferase.....	45
2.4 Excreção .....	47
<b>3. Diferenças farmacodinâmicas entre géneros .....</b>	<b>49</b>
<b>4. Diferenças entre géneros quanto aos efeitos adversos dos fármacos .....</b>	<b>54</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>57</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>59</b>



## **Índice de Figuras**

Figura 1- Alterações dos níveis hormonais na mulher. ....	24
Figura 2 – Influência das Hormonas Sexuais no Eixo Renina-Angiotensina .....	53

## Índice de Tabelas

Tabela 1- Mulheres incluídas em ensaios de fase 3 e 4 vs. Mulheres com doença cardíaca.....	21
Tabela 2- Diferenças anatómicas entre o homem e a mulher.....	23
Tabela 3 – A absorção segundo os vários investigadores .....	34
Tabela 4 – Comparação da atividade das diferentes vias enzimáticas, entre géneros....	38
Tabela 5- Comparação da atividade enzimática, consoante os vários investigadores....	46
Tabela 6 – Comparação da incidência de efeitos adversos entre homens e mulheres....	55
Tabela 7 – Possíveis razões para as diferentes reações adversas entre sexos.....	56

## **Lista de Abreviaturas**

**AAG** – Glicoproteína  $\alpha$ -1 Ácida

**AAS** – Ácido Acetilsalicílico

**AINE** – Anti-Inflamatório Não Esteroide

**ATC** – Antidepressivo Tricíclico

**CO** – Contracetivos Orais

**COMT** – Catecol-o-Metiltransferase

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**Gp-P** – Glicoproteína- P

**INS** – Instituto Nacional de Saúde (*National Institutes of Health*)

**IECA** – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

**ISRS** – Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina

**IV** – Intravenosa

**PAH** – Para -aminohipúrico

**RAA** – Renina- Angiotensina- Aldosterona

**TFG** – Taxa de Filtração Glomerular

**TGI** – Trato Gastrointestinal

**TPMT** – Tiopurina-metiltransferase

**UGT** – Glucuronosiltransferase

**VII** – Vírus da Imunodeficiência Humana





## INTRODUÇÃO

A farmacologia clínica tem como objetivo principal otimizar a utilização dos fármacos, melhorando a eficácia terapêutica e minimizando os efeitos adversos (Soldin & Mattison, 2009). Nos últimos anos, o número de estudos e investigações têm vindo a aumentar exponencialmente, o que tem permitindo compreender melhor quais as variáveis que afetam o modo de ação do fármaco e consequentemente a resposta farmacológica (Arnold, Chen, & Itoh, 2012; Franconi, Brunelleschi, Steardo, & Cuomo, 2007; Soldin, Chung, & Mattison, 2011).

É consensual, em diferentes publicações, que existe uma grande diversidade de factores que afetam a ação do fármaco no organismo e, consequentemente, podem contribuir para uma diferente resposta à terapêutica farmacológica, nomeadamente factores genéticos, factores fisiológicos, como a idade e o sexo, factores patológicos e interações medicamentosas ou com a dieta (Franconi et al., 2007; Franconi, Sanna, Straface, Chessa, & Rosano, 2012; Franconi & Campesi, 2014; Waxman & Holloway, 2009).

Os factores genéticos podem condicionar mudanças na seletividade dos substratos, alterações na estrutura de proteínas e polimorfismos genéticos sobretudo na expressão das CYP, promovendo alterações na velocidade de metabolização dos fármacos, resultando em modificações no efeito farmacológico (Waxman & Holloway, 2009; Zanger & Schwab, 2013).

Com o aumento da idade ocorre um aumento e agravamento da incidência de diversas doenças e um consequente acréscimo de utilização de fármacos (Corsonello, Pedone, & Incalzi, 2010; Franconi, Campesi, Occhioni, Antonini, & Murphy, 2012). Assim, com o envelhecimento ocorre um aumento do risco de alterações na resposta farmacológica, podendo haver uma exacerbação ou aumento da incidência dos efeitos adversos, por haver uma diferente ação dos fármacos no organismo, uma diferente tolerabilidade, e ainda riscos acrescidos de interações farmacológicas face à polimedicação que muitas vezes ocorre neste grupo populacional (Corsonello et al., 2010; Franconi et al., 2012).

Relativamente à dieta, são diversos os alimentos que interagem com os fármacos e podem alterar a sua eficácia (Franconi et al., 2012; Yaheya & Ismail, 2009), quer por interações farmacocinéticas, quer farmacodinâmicas (Rang, Dale, & Reyes, 2002).

Relativamente ao género, este factor fisiológico é também considerado determinante para a eficácia e segurança clínica dos fármacos (Meibohm, Beierle, & Derendorf, 2002). Diversos autores defendem que a diferença entre sexos influencia quer os parâmetros farmacocinéticos, quer a própria farmacodinâmica contribuindo assim para uma variabilidade de resposta farmacoterapêutica entre homens e mulheres (Soldin & Mattison, 2009). De facto, nos últimos anos, os estudos relativos à influência do género na resposta dos fármacos têm vindo a aumentar. Estes estudos têm permitido compreender que tanto o homem como a mulher apresentam diversas diferenças a nível da resposta farmacológica, devido às suas diferenças anatómicas, fisiológicas e hormonais (Franconi et al., 2012; Spoletini, 2012; Tanaka, 1999; Zagrosek-Regit, 2012). Trata-se, contudo, de um tema ainda relativamente recente e com algumas contradições, lacunas, discrepâncias entre estudos e divergências de opinião. Autores como Meibohm, Beierle, & Derendorf (2002) defendem que as diferenças identificadas no âmbito da farmacocinética e farmacodinâmica entre homem e mulher são relevantes mas, contudo, que a sua consequência clínica ainda não é totalmente compreendida, uma vez que os estudos são maioritariamente em animais e nem sempre é possível extrapolar para os humanos (Meibohm et al., 2002).

O estudo da influência do género nos factores farmacocinéticos e farmacodinâmicos, ainda é muito precoce e carece de resultados mais conclusivos. Tal pode dever-se ao facto de apenas nos anos 90 as mulheres passaram a ser incluídas na investigação clínica, sobretudo nas primeiras fases dos ensaios, pela *Food and Drug Administration* (FDA). A maioria dos ensaios eram realizados em homens e posteriormente extrapolados para a mulher (Carrasco-Portugal, 2011). As mulheres eram inicialmente incluídas em ensaios de fase II, porém a preocupação por parte dos investigadores, relativamente a possível gravidez e efeitos teratogénicos veio a ser um factor de exclusão para mulheres em idade fértil. No fim de 1977, a FDA, emitiu um comunicado que proibia a participação de qualquer mulher, em idade fértil ou não, de integrar os ensaios de fase I e II (FDA, 1997), uma vez que para a FDA, a mulher poderia estar “potencialmente grávida” desde a menstruação à menopausa (FDA, 1993, 1997; Lippman, 2006; Pinnow, Sharma, Parekh, Gevorkian, & Uhl, 2009) Na Europa,

desde que a Agência Europeia do Medicamento (EMA), detetou, em 1950, os primeiros casos de malformações em fetos devido à toma de talidomida por mulheres grávidas, passou a seguir diretrizes mais rigorosas nos parâmetros de inclusão aos ensaios clínicos, limitando a integração de mulheres em idade fértil (Cantero & Pardo, 2006; Pinnow et al., 2009; Zagrosek-Regit, 2012).

Apesar de desde sempre serem documentadas diferenças proeminentes entre os dois sexos, a mulher sempre recebeu terapêutica com base em estudos efetuados no homem. Em consequência, surgiam na mulher efeitos adversos e aumento de internamentos em unidades de saúde por toxicidade terapêutica, e interações medicamentosas (Zagrosek-Regit, 2012). Tornou-se, pois, iminente a necessidade de incorporar as mulheres nos ensaios clínicos logo nas fases mais precoces, para serem analisados todos os parâmetros que interferem na resposta da mulher à ação dos fármacos no organismo e que comprometem a sua segurança e eficácia clínica (Lippman, 2006; Pinnow et al., 2009; Raz & Virginia, 2012).

Em 1986, o Instituto Nacional de Saúde (INS) instituiu uma diretriz que reivindicava a inclusão da mulher, e exigiu que a fase III fosse essencialmente concebida para analisar as diferenças entre homens e mulheres relativamente à ação dos fármacos para assim otimizar a terapêutica medicamentosa. Em 1993, a FDA publicou novas diretrizes, revogando as anteriores, permitindo assim a inclusão de mulheres em idade fértil nos estudos iniciais, não só de fármacos como de produtos biológicos e dispositivos médicos (FDA, 1993; Geller, Koch, Pellettieri, & Carnes, 2011; Miller, 2001).

Porém, Pinnow, Sharma, Parekh, Gevorkian & Uhl (2009) concluíram que a integração das mulheres em ensaios clínicos não estava a ser consensual, e que a sua inclusão variava mediante a fase. Entre 2000 e 2002, a mulher representava cerca de 24% dos participantes dos ensaios clínicos de fase I,II e III. E que 12% dos estudos não faziam referência quanto ao sexo dos participantes (Pinnow et al., 2009). Um estudo de Geller, Koch, Pellettieri & Carnes (2011) documentou que, em 2007, as mulheres constituíam cerca de 61,8% dos participantes de ensaios clínicos, notando-se já um aumento relativamente à média entre 2004 e 2009 que era apenas de 37% de inclusão das mulheres (Geller et al., 2011). Franconi, Sanna, Straface, Chessa & Rosano (2012) referem que, em 2012, a representação da mulher em ensaios clínicos variava entre 23 a

47% na área da cardiologia (tabela 1). Estes autores referem também que tem havido um aumento na integração das mulheres, especialmente na fase III, em que já existe um nível de inclusão que quase corresponde à real percentagem de mulheres com a doença (Franconi et al., 2012). Contudo, quando comparados os últimos 5 anos, desde 2006 a 2011 não houve alterações significativas, sendo a taxa de inclusão das mulheres cerca de 37%, continuando relativamente baixa, estando estas sub-representadas nos ensaios (Geller et al., 2011; Lippman, 2006).

**Tabela 1-** Mulheres incluídas em ensaios de fase 3 e 4 vs. Mulheres com doença cardíaca (adaptado de Franconi et al., 2012).

<b>Patologia</b>	<b>Mulheres incluídas em ensaios de fase III e IV (%)</b>	<b>Mulheres com doença cardíaca (%)</b>
Fibrilação arterial	39	55
Hipertensão	47	53
Doenças da artéria coronária	29	46
Falha cardíaca congestiva	23	50 a 60
Doenças cardiovasculares	37	53

Existe, portanto, uma lacuna grande entre as diretrizes da FDA e INS e aquilo que se passa nos ensaios clínicos, sujeitando não só as mulheres como a outros grupos não representados nos ensaios, a doses inapropriadas e intervalos terapêuticos *standard*, culminando assim, ou em efeitos tóxicos ou em dosagens subterapêuticas, que aumentam o risco de intoxicação ou ineficácia do fármaco (Zagrosek-Regit, 2012).

É por isso necessária uma maior inclusão da mulher, sobretudo nos ensaios de fase I, uma vez que é nestes ensaios que são testadas a segurança e tolerabilidade do fármaco no organismo, para assim ser possível perspetivar a resposta, os efeitos e a eficácia, tanto na mulher como no homem. De forma a garantir uma terapêutica segura e eficaz para ambos os sexos, não se baseando numa extrapolação para a mulher, mas numa base científica (Miller, 2001; Pinnow et al., 2009; Weinberger, McKee, & Mazure, 2010).

E é neste contexto que surge esta monografia, que tem como objetivo efetuar uma revisão bibliográfica sobre as diferenças existentes entre homens e mulheres que condicionem ou influenciem a resposta farmacológica dos medicamentos, conduzindo a eventuais diferenças na resposta terapêutica, rapidez de ação, duração de efeito ou efeitos adversos, em ambos os géneros.



## DESENVOLVIMENTO

### 1. Diferenças fisiológicas entre géneros que afetam o efeito dos fármacos

#### 1.1 Diferenças anatómicas

Comparativamente ao sexo masculino, as mulheres apresentam menor peso corporal, uma maior percentagem de gordura corporal e menor percentagem de água, menor tamanho dos órgãos e menor fluxo sanguíneo, como sistematizado na tabela 2. Estas diferenças fazem com que haja uma desigualdade no perfil de distribuição dos fármacos (Carrasco-Portugal, 2011; Gandhi, Aweeka, Greenblatt, & Blaschke, 2004; Meibohm et al., 2002; Pleym, Spigset, Kharasch, & Dale, 2003).

Quanto ao sistema cardiovascular, este também tem evidenciado diferenças entre sexos, que se refletem sobretudo em aspetos anatómicos e fisiológicos. A mulher exibe um coração de menor tamanho, um maior intervalo de QT, maior tecido cardíaco e o ciclo cardíaco é ainda influenciado pela fase do ciclo menstrual em que a mulher se encontra. Estudos comprovam mesmo que o sexo feminino apresenta a artéria coronária com menor calibre comparativamente aos homens, e que consequentemente pode advir uma maior propensão para a oclusão coronária (Franconi et al., 2007).

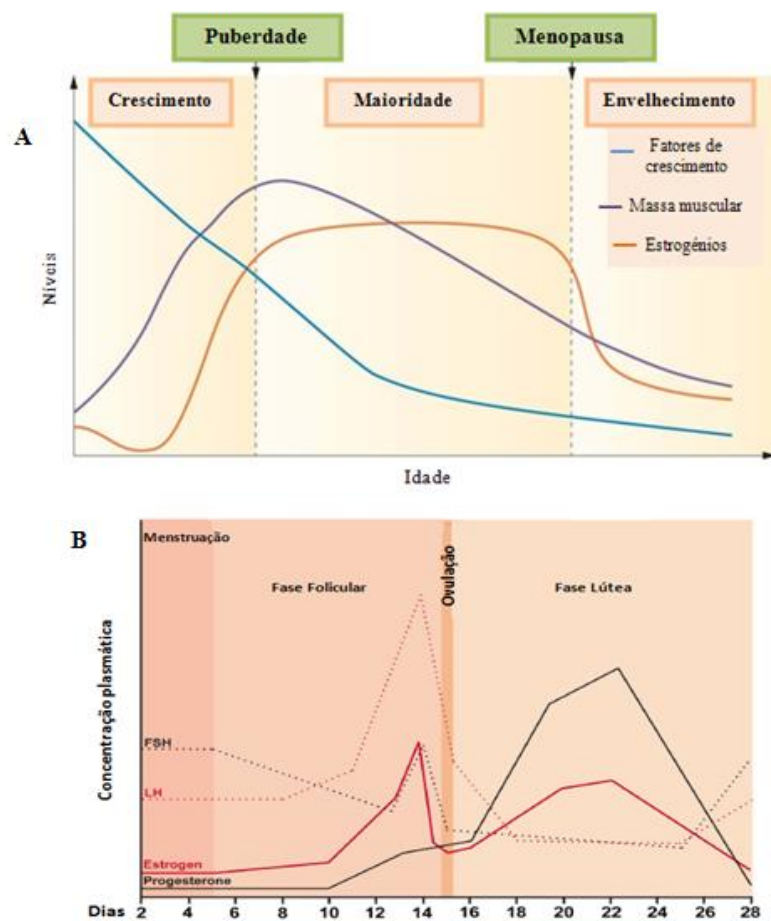
**Tabela 2-** Diferenças anatómicas entre o homem e a mulher (adaptado de Soldin, P. & Mattison, R., 2009)

<b>Caraterísticas anatómicas (valores médios)</b>	<b>Homem</b>	<b>Mulher</b>
Peso corporal (kg)	78	68
Altura (cm)	176	162
Área de superfície corporal (cm <sup>2</sup> )	18000	16000
Água total no corpo (L)	42	29
Água extracelular (L)	18.2	11.6
Água intracelular (L)	23.8	17.4

## 1.2 Diferenças Hormonais

As hormonas sexuais podem afetar quer a farmacocinética, quer a farmacodinâmica contribuindo, pois para diferenças existentes nos géneros. A composição hormonal apresenta uma relação bidirecional com os fármacos, uma vez que não só as hormonas podem influenciar o fármaco, como o próprio fármaco pode influenciar os níveis ou ações hormonais (Arnold et al., 2012; Zagrosek-Regit, 2012).

Durante a sua vida, a mulher apresenta várias flutuações a nível hormonal (puberdade e menarca, gravidez, menopausa – como é possível visualizar na figura 1) associadas muitas vezes ao uso de contraceção oral e terapêutica hormonal de substituição na menopausa (Arnold et al., 2012).



**Figura 1-** Alterações dos níveis hormonais na mulher: A-durante o ciclo de vida da mulher, B- durante o ciclo menstrual (adaptado de Damoiseaux, Proost, Jiawan, & Melgert, 2014; Stavros, Manolagas, O'Brien, & Almeida, 2013)



De acordo com Meyes & Watson (2004), o mecanismo pelo qual as hormonas sexuais influenciam os vários parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e fisiológicos parece estar relacionado com a regulação genómica e não genómica, através da ligação aos recetores, formando um complexo recetor-hormona que regula a transcrição de determinados genes, e através da ligação a recetores membranares que ativam a formação de mensageiros secundários, respetivamente (Mayes & Watson, 2004).

O decréscimo acentuado de estrogénio aquando da menopausa induz um declínio acentuado da massa muscular e massa e densidade óssea. No homem, apesar dos níveis plasmáticos de androgénios não serem constantes, apresentam menores oscilações. O decréscimo gradual da testosterona no homem na andropausa conduz a uma diminuição da massa óssea, força muscular e aumento da gordura corporal. Estas alterações promovem assim uma resposta diferente aos fármacos, entre homem e mulher (Frank, Brown, & Clegg, 2014; Mödder et al., 2011).

Brown & Clegg (2010) admitem, portanto, que os estrogénios regulam a gordura visceral através dos recetores  $Er\alpha$  e  $Er\beta$ , uma vez que  $Er\alpha$  influencia, sobretudo, a homeostase energética, e parece ainda ter ação no peso corporal através da indução de mensageiros secundários por mecanismos não genómicos. O recetor  $Er\beta$  atua como modelador das ações do estrogénio.

Quando os níveis hormonais de estrogénio decrescem há um aumento do tecido adiposo. Isto porque há ativação da cascata do AMPc, através de mensageiros secundários, por aumento dos recetores  $\alpha 2$ -adrenérgicos, que consequentemente ativam a lipase que leva à lipólise do tecido adiposo, e assim à sua diminuição (Blüher, 2013; Brown & Clegg, 2010; Mayes & Watson, 2004)

Segundo Gandhi, Aweeka, Greenblatt & Blaschke (2004) o esvaziamento gástrico e o tempo de trânsito gastrointestinal sofrem variações significativas. O estrogénio inibe o esvaziamento gástrico e o efeito da progesterona depende da sua concentração. Num estudo conduzido em ratos, demonstrou-se que quanto menor a concentração da progesterona, maior o ritmo de esvaziamento gástrico, e, inversamente, quanto maior a concentração desta hormona, mais lento o esvaziamento. Estes resultados apontam para que, na mulher, o esvaziamento gástrico sofra modificações em

resultado das alterações hormonais consoante a fase do ciclo de vida reprodutivo em que se encontra (Franconi et al., 2007; Gandhi et al., 2004).

Da mesma forma, o estrogénio e a progesterona inibem também a contratilidade intestinal, diminuindo o peristaltismo. Um estudo realizado em ratos demonstrou que o trânsito intestinal é mais lento nas fêmeas que nos machos, devido ao efeito relaxante da progesterona no músculo liso intestinal, permitindo uma maior absorção de fármacos na fêmea (Arnold et al., 2012). Durante a fase lútea do ciclo menstrual e durante a gravidez, ao haver um aumento da progesterona, há um aumento do tempo de trânsito intestinal; já durante a fase folicular e na menopausa, com a diminuição dos níveis de progesterona, há uma diminuição do tempo de trânsito intestinal, no entanto, estas alterações não se demonstraram significativas (Damoiseaux et al., 2014; Gandhi et al., 2004).

Estudos de Franconi, Brunelleschi, Steardo & Cuomo (2007) afirmam que o estrogénio tem influência na formação de placas de ateroma, e por isso a mulher apresenta um risco 2 a 3 vezes superior que o homem, de desenvolverem doença arterial coronária, porém, não explica o motivo pelo qual a mulher apresenta um risco mais elevado, nem de que forma o estrogénio atua.

### **1.2.1 Ciclo Menstrual**

Durante o ciclo menstrual há uma grande flutuação dos níveis hormonais dependentes da interação e mecanismos de *feedback* entre o hipotálamo, pituitária e ovário (figura 1B). São estas interações que vão contribuir para as diferentes concentrações plasmáticas dos fármacos no organismo e da respetiva resposta farmacológica (Kirkwood, Moore, Hayes, Devane, & Pelonero, 1991; Messinis, Messini, & Dafopoulos, 2014).

O ciclo menstrual dura, em média, 28 dias e divide-se em duas fases distintas: a folicular e a fase lútea. Durante a fase folicular há um predomínio dos níveis de estrogénio, enquanto na fase lútea há predomínio dos níveis de progesterona. Face a estas oscilações, os investigadores têm-se centrado na sua influência na resposta terapêutica (Kirkwood et al., 1991).

Existem várias alterações farmacocinéticas em cada fase do ciclo menstrual, porém, as consequências reais na resposta farmacológica ainda não totalmente compreendida, uma vez que não se sabe se estas alterações influenciam de forma significativa a ação do fármaco.

A contraceção hormonal oral está também correlacionada com os níveis de estrogénios e progesterona no organismo da mulher. A maioria dos contraceptivos orais (CO) contém uma combinação de estrogénio e progesterona, que suprimem a ovulação e a secreção de LH. Segundo vários autores, os CO são inibidores da CYP 1C19, inibidores moderados da CYP 1A2 e fracos inibidores da CYP 2B6 e CYP 3A4. Tal facto faz com que fármacos substratos destas CYP sejam influenciados durante a terapêutica anticoncepcional, aumentando os seus níveis de concentrações plasmáticas e o tempo de permanência no organismo (Zhang et al., 2007).

Contudo, o uso de CO não é considerado em muitos estudos (Damoiseaux et al., 2014; Zhang et al., 2007).

### **1.3 Gravidez**

Durante a gravidez ocorrem alterações não só hormonais como fisiológicas. Há, em termos hormonais, um acentuado aumento dos níveis de estrogénio e progesterona, durante o período gestacional que vão ter implicações na resposta farmacológica (Abduljalil, Furness, Johnson, Rostami-Hodjegan, & Soltani, 2012; Damoiseaux et al., 2014).

Durante todo o período de gravidez as modificações no organismo da mulher conduzem a alterações na absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos (Abduljalil et al., 2012; Isoherranen & Thummel, 2013). Estas alterações iniciam-se logo no começo da gravidez e atingem o seu pico no segundo trimestre, sendo que até ao parto permanecem relativamente constantes. Com o início da gravidez há um aumento do volume corporal, acompanhado por uma maior retenção de eletrólitos, como sódio, e água. No segundo trimestre de gravidez há um aumento acentuado de tecido adiposo na mulher, com um ganho percentual de cerca de  $55.5 \pm 20\%$  do peso total ganho, ou seja uma média de 2.2 kg de massa gorda. Com o avançar da gravidez há também um aumento da percentagem de água, todavia existe

uma grande variabilidade inter-individual neste factor. O aumento de peso corporal varia de grávida para grávida, porém o aumento de peso ideal é de um quilo/mês de gestação, e este acentua-se entre o segundo e terceiro trimestre. O débito cardíaco apresenta um aumento significativo durante a primeira metade da gravidez, como consequência do aumento do volume sanguíneo, há também uma diminuição da resistência vascular, durante o período gestacional, sendo estes factores influenciados pelos níveis de progesterona, estradiol, aldosterona e renina. Quanto ao pH estomacal, esvaziamento gastrointestinal e tempo de trânsito gastrointestinal, pensa-se que não há diferenças entre a mulher grávida e não-grávida, porém ainda existem muitos estudos contraditórios.

Quanto às proteínas plasmáticas, as suas concentrações diminuem durante a gravidez, o que faz com que haja maior fração de fármaco livre disponível para ligação aos recetores e consequentemente maior efeito farmacológico (Abduljalil et al., 2012; Isoherranen & Thummel, 2013).

Existem ainda alterações ao nível da metabolização, tal como afirmam Abduljalil, Furness, Johnson, Rostami-Hodjegan & Soltani (2012), que apontam que a actividade das enzimas CYP 2D6, CYP 1A2 e CYP 3A4 do citocromo P-450 sofrem alterações. Na CYP 1A2 há uma diminuição da sua actividade, e consequentemente um aumento das concentrações plasmáticas dos fármacos seus substratos. Enquanto que a atividade da CYP 2D6 e CYP 3A4 aumentam a partir do primeiro trimestre de gravidez, estas alterações devem-se sobretudo ao aumento da progesterona e do estradiol.

A nível renal, há aumento do rim bem como do volume renal e da taxa de filtração glomerular, que faz com que haja consequentemente um aumento da clearance renal (Abduljalil et al., 2012).

Estas modificações vão influenciar a farmacocinética e consequentemente na resposta farmacológica da mulher grávida. Inclusivamente, podem implicar ajustes de dose, uma vez que em doenças crónicas as mulheres não podem parar a medicação, porém esta pode ser ajustada, de modo a não haver consequências futuras para o feto (Damoiseaux et al., 2014).

## 1.4 Menopausa

A menopausa caracteriza-se pela cessação permanente da menstruação, através da diminuição progressiva da secreção de hormonas sexuais, sobretudo, do estrogénio, e pela perda de desenvolvimento folicular (Burger, Dudley, Robertson, & Dennerstein, 2002; Pae et al., 2009).

Há portanto, diminuição de LH e de estrogénio, com consequente perda de maturação do corpo lúteo, por diminuição da produção da progesterona. O que faz com que as mulheres na menopausa apresentem sintomas característicos, sobretudo decorrentes de uma diminuição acentuada dos níveis de estradiol, e esta inicia-se em média entre os 45 e 47 anos (Burger et al., 2002; Sherman, West, & Korenman, 1976).

A perda da massa óssea é uma das consequências mais marcadas da menopausa, a taxa de perda óssea acelera no primeiro ano em que há cessação da menstruação. Durante a menopausa há também alteração ao nível da gordura corporal, uma vez que a diminuição do estrogénio induz o aumento do tecido adiposo e consequentemente o aumento do índice de massa corporal. Como existe uma redistribuição da gordura corporal, há uma influência direta nos processos farmacológicos, uma vez que esta altera sobretudo a absorção e distribuição dos fármacos (Gambacciani et al., 2001).

Porém, a terapêutica hormonal de substituição por vezes instituída, faz a compensação dos níveis hormonais na mulher, o que faz com que os níveis regularizem e estas não apresentem tantas diferenças farmacológicas quando comparadas com as mulheres em idade fértil. O que faz com que os estudos na menopausa sejam na maioria inconclusivos, uma vez que a terapêutica hormonal de substituição é administrada pela maioria das mulheres, não sendo possível para muitos investigadores perceber as diferenças existentes a nível farmacológico entre uma mulher na menopausa e outra em idade fértil (Damoiseaux et al., 2014).

Todos estes factores mencionados, anatómicos e hormonais, podem, pois, ter influência na resposta dos fármacos em consequência de alterações no seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico. Os parâmetros mais afetados por estas disparidades entre sexos são o volume de distribuição e a clearance sistémica, que se refletem em diferenças na metabolização e excreção dos fármacos (Carrasco-Portugal, 2011).

## **2. Diferenças farmacocinéticas entre géneros**

A farmacocinética descreve, em termos quantitativos, a absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos, e relaciona-os com a intensidade dos efeitos farmacológicos do fármaco no organismo (Gibaldi & Levy, 1976; Zagrosek-Regit, 2012).

Seguidamente serão abordados alguns dos factores que podem influenciar, de forma distinta entre homens e mulheres, as diferentes etapas farmacocinéticas.

### **2.1 Absorção**

A absorção de um fármaco consiste na passagem do fármaco do local de administração para a circulação sistémica. Existem várias disparidades identificadas entre o homem e a mulher, que na sua maioria são influenciadas pelas hormonas sexuais (Arnold et al., 2012; Carrasco-Portugal, 2011).

As características do trato gastrointestinal (TGI) são um dos factores que mais afetam a absorção, uma vez que o TGI é influenciado pela secreção ácida gástrica, tempo de esvaziamento gástrico/tempo de trânsito gastrointestinal, fluxo gastrointestinal, motilidade gástrica e efeito de primeira passagem, que consequentemente demonstram diferentes respostas consoante o sexo (Arnold et al., 2012; Martinez & Amidon, 2002). Segundo alguns estudos citados por Gandhi et al. (2004) a secreção ácida gástrica, o pH, a osmolaridade, as concentrações de eletrólitos, os níveis de ácidos biliares e proteínas, não sofrem variações significativas consoante o sexo, mas alguns outros estudos apresentam resultados contraditórios.

Por exemplo, de acordo com Zagrosek-Regit (2012), Arnold, Chen & Itoh (2012), Martinez & Amidon (2012) a secreção ácida gástrica é menor na mulher que no homem, com consequente aumento do pH basal, o que pode alterar a taxa de dissolução de fármacos dependentes do pH: nos fármacos com características de bases fracas há um aumento da sua absorção, e, pelo contrário, os fármacos ácidos fracos terão uma diminuição da absorção, na mulher (Arnold et al., 2012).

Tal como acima referido, muitos são os factores influenciados pelas hormonas sexuais que fazem com que a absorção seja variável entre o homem e a mulher (tabela 3). Assim as mulheres apresentam maior tempo de trânsito intestinal, associado a um

maior pH estomacal e esvaziamento gástrico mais lento, o que se reflete numa maior retenção do fármaco e por isso, uma maior absorção do mesmo (Damoiseaux et al., 2014).

De acordo com Carrasco-Portugal & Flores-Murrieta (2011) as mulheres apresentam também um menor fluxo sanguíneo a nível gastrointestinal, quando comparadas com os homens. Teoricamente, este factor pode ter como consequência uma menor extensão de absorção de fármacos no sexo feminino. Contudo, estes autores admitem que não existem estudos concretos que demonstrem a relevância deste factor, e os que existem são contraditórios.

Sabe-se, portanto, que a diferente taxa de absorção afeta a biodisponibilidade dos fármacos, mas se as diferenças são significativas entre o homem e a mulher, ainda é uma incerteza (Donovan, 2005; Zagrosek-Regit, 2012).

### **2.1.1 Biodisponibilidade**

O verapamilo, fármaco antiarrítmico da classe dos bloqueadores da entrada de cálcio, tem sido largamente estudado quanto á absorção, e conforme Meibohm et al. (2002) sofre um extenso metabolismo de primeira passagem através das CYP 3A4/3A5 e 2C8, diminuindo a sua biodisponibilidade. Contudo, este comporta-se não só de forma distinta consoante o sexo, como consoante a via de administração. Por via oral, a mulher apresenta uma clearance renal mais lenta, permanecendo o fármaco mais tempo em circulação, aumentando assim a biodisponibilidade, quando comparado com o homem. Por via intravenosa (IV), a mulher exhibe uma clearance maior que o homem, tanto da mistura racémica do verapamilo, como dos seus enantiómeros (R) e (S), o que indica que o fármaco permanece menos tempo em circulação (Meibohm et al., 2002).

Outro estudo com verapamilo constatou que este fármaco, quando administrado por via oral, apresenta uma clearance superior no homem. Demonstrou ainda que quando maior a biodisponibilidade na mulher, maiores são os efeitos farmacodinâmicos no controlo da pressão arterial e na frequência cardíaca. No entanto, por via IV o metabolismo hepático pela CYP 3A4 é maior na mulher, apresentando o sexo feminino uma clearance média de  $13.7 \pm 4.3$  ml/min/Kg, comparado com  $12.6 \pm 3.4$  ml/min/kg no homem. Isto faz com que o tempo de semi-vida do verapamilo seja inferior na

mulher, por ser mais rapidamente excretado e conseqüentemente, apresente menor o efeito terapêutico (Gandhi et al., 2004).

Também o midazolam, uma benzodiazepina, tem sido extensivamente estudado, e a maioria dos estudos não demonstrou qualquer diferença entre sexos nem com administração via oral, nem por via IV ou IM (Meibohm et al., 2002). Contudo Gandhi et al. (2004) demonstrou que a mulher apresenta uma clearance deste fármaco maior que o homem (Gandhi et al., 2004).

### ***Glicoproteína-P***

De acordo com Meibohm et al. (2002), as diferenças relacionadas com a via de administração devem-se também a uma diferente expressão da Glicoproteína-P (Gp-P), transportador de efluxo ATP-dependente, que se localiza na membrana apical do intestino, alterando a permeabilidade aos fármacos, baixando as suas concentrações intracelulares. Segundo este autor, a Gp-P intestinal é expressa em maior quantidade no homem, e por isso aumenta o tempo de trânsito intestinal, diminui a absorção e, assim, menor quantidade de fármaco entra em circulação no homem em comparação com a mulher (Meibohm et al., 2002).

Em 2002, um estudo analisou o verapamilo quanto à absorção mas não conseguiu indicar qual o papel da expressão da Gp-P consoante o sexo, apenas admite que os processos intestinais modulam diferentes respostas em ambos os sexos, e que os homens apresentam menor absorção e conseqüentemente menor biodisponibilidade, corroborando os artigos anteriores (Cummins, 2002).

Outro estudo tentou explicar os resultados inconstantes tanto do verapamilo como do midazolam, e comparou-os, utilizando, a Gp-P. O midazolam é substrato da CYP 3A4, mas não da Gp-P, e o verapamilo é substrato de ambas. Como os homens, apresentam níveis superiores de Gp-P, os fármacos que sejam substrato deste transportador, vão apresentar concentrações plasmáticas inferiores, e as mulheres, com níveis mais baixos de Gp-P, apresentam maiores concentrações intracelulares. Então, quando comparado o verapamilo com o midazolam é possível perceber que este sendo substrato da Gp-P e da CYP 3A4, apresenta menores concentrações no homem uma vez que a Gp-P reduz substancialmente os níveis plasmáticos e faz com que a ação da



CYP3A4 tenha menos influencia. O midazolam sendo apenas substrato da CYP3A4, é apenas influenciado por esta isoenzima e por isso apresenta uma maior atividade na mulher (Overholser, Kays, Forrest, & Sowinski, 2004).

Contudo, estudos com outros fármacos nas mesmas condições não demonstraram diferenças consoante o sexo, permanecendo a incerteza de que se existe ou não alguma correlação entre a Gp-P/CYP 3A4 e as diferenças no metabolismo de fármacos entre homem e mulher (Carrasco-Portugal, 2011; Overholser et al., 2004).

Num estudo com a fexofenadina, anti-histamínico H1 não sedativo, em que foi incorporada uma sonda na Gp-P, não se obteve qualquer diferença entre géneros, e, portanto, não se conseguiu provar que as diferenças na absorção se devem à diferente expressão da Gp-P intestinal (Kim, 2001; Soldin et al., 2011).

Num estudo com fluoroquinolonas, antibióticos apenas substratos da Gp-P a nível intestinal, demonstrou que estes fármacos alcançaram níveis plasmáticos mais elevados nas mulheres. No entanto, quando normalizado o peso corporal, esta diferença desapareceu, dando a entender que a Gp-P não tem influência nas diferenças entre géneros. Contudo, não se deve rejeitar esta hipótese, uma vez que ainda são poucos os estudos que têm por base este paradigma (Overholser et al., 2004).

### ***CYP intestinais***

De acordo com Carrasco-Portugal & Flores-Murrieta (2011), a expressão das CYP intestinais e hepáticas no metabolismo pré-sistémico desempenham um papel chave na biodisponibilidade dos fármacos. Carrasco-Portugal & Flores-Murrieta (2011) demonstraram com a utilização do verapamilo por via oral, que o metabolismo pré-sistémico e sistémico são responsáveis por grande parte das divergências entre sexos não só na absorção dos fármacos como noutros parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, uma vez que ocorrem tanto no intestino como no fígado. Contudo, ainda existem muitas ambiguidades, isto porque a maioria dos fármacos metabolizados pela CYP3A são também substratos da Gp-P, que segundo estes reduz também substancialmente a biodisponibilidade dos fármacos, mas tal como referido anteriormente, ainda não existem resultados que expliquem a sua forma de atuação nem a sua real influência nas diferenças entre sexos, pois alguns estudos dizem que atividade

no fígado, é de cerca de um terço inferior na mulher, mas outros estudos não identificam quaisquer diferenças na expressão da Gp-P.

Outro estudo analisou outros fármacos, como a mizolastina, anti-histamínico H1 não sedativo, e o sulfato ferroso, fármaco anti-anémico. Relativamente à farmacocinética da mizolastina, verificou que os homens têm uma maior absorção, que as mulheres. Relativamente ao sulfato ferroso, este foi estudado em homens e mulheres jovens, sendo analisado segundo a técnica de radioisótopos, e verificou-se que as mulheres apresentavam maior absorção que os homens. Porém, tanto num estudo como noutro, estas diferenças evidenciadas não foram nem esclarecidas, nem justificadas (Gandhi et al., 2004).

**Tabela 3** – A absorção segundo vários investigadores

<b>Parâmetros</b>	<b>Varição entre Homem (H) e Mulher (M)</b>	<b>Referencias</b>
<b>Secreção ácida gástrica</b>	M=H	• Gandhi et al. (2004)
	M<H	• Zagrosek- Regit (2012) Spoletini et al. (2012) Arnold et al. (2012) Martinez & Amidon (2002)
<b>pH gástrico</b>	M=H	• Gandhi et al. (2004)
	M>H	Zagrosek- Regit (2012) Martinez & Amidon, 2002
<b>Osmolaridade e conc. de eletrólitos</b>	M=H	• Gandhi et al. (2004)
<b>Tempo Trânsito Intestinal</b>	M>H	• Gandhi et al. (2004) Damoiseaux et al. ( 2014) Arnold et al. (2012)
<b>Esvaziamento gástrico</b>	M<H	• Franconi et al. (2007) Gandhi et al. (2004) Damoiseaux et al. ( 2014)
<b>Fluxo sanguíneo gastrointestinal</b>	M<H	• Carrasco- Portugal & Flores-Murrieta (2011) Donovan ( 2005)

Apesar de serem identificadas múltiplas diferenças entre os géneros na absorção, a maioria dos estudos não são consistentes quanto aos fundamentos destas alterações. Muitos autores admitem que no caso da biodisponibilidade, a divergência não é significativamente relevante (Donovan, 2005). É por isso necessário, mais pesquisa neste âmbito, para realmente estabelecer quais os factores que influenciam e contribuem

para as diferentes respostas dos fármacos na absorção, em ambos os sexos, para assim otimizar a terapêutica farmacológica (Carrasco-Portugal, 2011; Donovan, 2005).

## 2.2 Distribuição

A distribuição é a passagem do fármaco do compartimento central, corrente sanguínea, para os órgãos. A distribuição é condicionada pelas propriedades físico-químicas do fármaco, o fluxo sanguíneo, sistemas de captação, índice de massa corporal, composição corporal, volume sanguíneo, fluxo sanguíneo, extensão de ligação às proteínas e ainda, percentagem de água intra e extracelular (Franconi et al., 2012; Pleym et al., 2003; Spoletini, 2012). Uma vez que todos estes factores são influenciados pelas hormonas sexuais, estas afetam direta e indiretamente a distribuição dos fármacos (Spoletini, 2012). Tal como supramencionado, as hormonas sexuais causam alterações no índice de massa corporal, composição corporal (tecido muscular e tecido adiposo) e percentagem de água (Spoletini, 2012).

Relativamente, à água corporal, os estrogénios estão associados à retenção de sódio e água e a progesterona a efeitos diuréticos. Desta forma, ao longo do ciclo menstrual da mulher e ao longo da sua vida, as oscilações hormonais femininas implicam também variações na percentagem de água corporal e variações na distribuição dos fármacos. A mesma dose de um fármaco hidrofílico conduz a uma maior concentração plasmática na mulher que no homem, uma vez que este apresenta uma percentagem de água corporal 15 a 20% superior. Por outro lado, uma vez que a mulher apresenta maior teor em gordura, os fármacos lipofílicos tendem a acumular-se no tecido adiposo, diminuindo assim a concentração plasmática, na mulher, comparativamente ao homem (Zagrosek-Regit, 2012).

A diferente percentagem de água contribui para um diferente volume de distribuição entre o homem e a mulher, tendo como consequência diferentes ações, bem como diferentes intensidades de efeitos (Carrasco-Portugal, 2011).

A ligação às proteínas tem, teoricamente, uma elevada influência tanto na distribuição como consequentemente nos restantes parâmetros farmacocinéticos (Walle, Fagan, Topmiller, Conradi, & Walle, 1994). Sendo a Albumina, glicoproteína  $\alpha$ -1 ácida (AAG) e as  $\alpha$ -globulinas, as principais proteínas de ligação da maioria dos fármacos no

plasma (Flavia Franconi et al., 2007; Gandhi et al., 2004; Meibohm et al., 2002; Spoletini, 2012; Walle et al., 1994).

A albuminémia não é influenciada por hormonas sexuais, e como tal a sua concentração não varia consoante o sexo. No entanto, as concentrações de AAG e das  $\alpha$ -globulinas são influenciadas pelos estrogénios exógenos e/ou endógenos, que promovem a diminuição da concentração plasmática destas proteínas, através da indução hepática e posterior glicolização (Franconi et al., 2007; Spoletini, 2012).

Num estudo realizado com fármacos antidepressivos, exposto por Damoiseaux, Proost, Jiawan & Melgert (2014), foi demonstrado que existe uma alteração proeminente na AAG durante o ciclo menstrual da mulher promovida pelas hormonas sexuais, estando as concentrações de AAG aumentadas na menstruação, quando os níveis de estrogénio estavam baixos. Assim, durante a menstruação houve uma maior ligação dos fármacos a esta proteína e, conseqüentemente, uma menor fração livre de fármacos. Sendo esta fração livre a fração terapeuticamente ativa, capaz de atravessar membranas e disponível para ligação aos recetores, este aumento de concentração de AAG originou menor efeito dos fármacos na mulher. Porém, este estudo não conseguiu provar a verdadeira relevância clínica destas alterações (Damoiseaux et al., 2014).

No caso dos fármacos antidepressivos, estes para exercer os seus efeitos terapêuticos são tendencialmente lipofílicos, e por isso na mulher apresentam maior distribuição, e conseqüentemente maior ação que no homem (Damoiseaux et al., 2014).

Os fármacos antifúngicos, como o fluconazol e o metronidazol, demonstram maior distribuição no homem, uma vez que são hidrofílicos. Num estudo efetuado em 2004, as mulheres apresentaram uma maior clearance renal bem como uma menor biodisponibilidade. Este estudo foi posteriormente corroborado por outros estudos (Gandhi et al., 2004; Zagrosek-Regit, 2012).

### 2.3 Metabolização

As diferenças metabólicas são um dos factores de variabilidade interindividual, podendo estas diferenças ser devidas a diversas variáveis, nomeadamente polimorfismos genéticos, meio ambiente, exposição a outros fármacos, alimentação, gravidez, patologias (como inflamação, doenças hepáticas, diabetes e desnutrição), factores epigenéticos e factores endógenos (Waxman & Holloway, 2009).

O metabolismo tem sido identificado como a principal causa de diferenças existentes na farmacocinética de ambos os sexos, uma vez que homens e mulheres apresentam diferente expressão de enzimas hepáticas ativas, o que se reflete em diferentes taxas de metabolização de fármacos (Waxman & Holloway, 2009). A metabolização ocorre predominantemente no fígado, mas pode também ocorrer no TGI, pulmão, rim e até na pele (Soldin & Mattison, 2009)

O metabolismo compreende reações de fase I, que alteram ou expõem os grupos funcionais, e reações de fase II, que permitem a formação de conjugados com os grupos funcionais. As reações de fase I são reações sequenciais, mediadas pelo Citocromo P450, e as principais reações são a oxidação, redução e hidrólise, enquanto na fase II são reações de conjugação, como a acetilação, metilação, glucuronidação e sulfatação (Waxman & Holloway, 2009; Weinshilboum, 2003).

As isoenzimas do Citocromo P450 encontram-se nos cromossomas autossómicos, por isso não deveriam haver diferenças entre sexos; contudo estas diferenças são explicadas, pela variação na regulação da expressão e atividade, influenciada pelas hormonas sexuais (Soldin, P. & Mattison, R., 2009; Weinshilboum, 2003).

De acordo com Spoletini, Vitale, Malorni & Rosano (2012) embora o metabolismo de fármacos seja influenciado pelo sexo, esta influencia deve-se sobretudo á diferente expressão dos genes, do que propriamente ao efeito das hormonas sexuais (Spoletini, 2012). Contudo Damoiseaux et al. (2014) admitiram que as diferenças no metabolismo estavam correlacionadas com os níveis de estrogénio, uma vez que este altera o fluxo sanguíneo hepático, e tem a capacidade de induzir as CYP, aumentando o metabolismo de certos fármacos, com é o caso dos antidepressivos. Contudo também a progesterona parece ter influência, mas apresenta o efeito contrário, uma vez que se pensa que esta inibe a atividade.

Todavia estes efeitos não podem ser estudados em separados, uma vez que ambas as hormonas têm impacto no metabolismo, por isso não se sabe até que ponto é que esta influência é suficientemente relevante para ter efeitos terapêuticos diferentes em ambos os sexos (Damoiseaux et al., 2014). Deve-se ter ainda em conta o facto de haver uma ligação recíproca entre as hormonas sexuais e os fármacos, uma vez que as hormonas têm a capacidade de induzir ou inibir o metabolismo, mas também os próprios fármacos têm a capacidade de inibir/induzir o metabolismo das hormonas e ter influência nos seus níveis. Isto faz com que não seja possível perceber até que ponto esta ligação não é uma ligação sustentável, e os seus efeitos contrabalançados, não apresentando assim diferenças significativas entre sexos, nos efeitos terapêuticos (Damoiseaux et al., 2014).

Muitos têm sido os estudos efetuados ao metabolismo, e sobretudo à atividade das isoenzimas, num estudo de 2011, constatou-se que na fase I do metabolismo, a principal reação responsável pela diferença entre sexos é a oxidação: no entanto muitos têm sido os resultados controversos porque nem sempre as diferenças encontradas *in vitro*, são refletidas *in vivo*. Muitos são os resultados contraditórios em relação à atividade das CYP (tabela 4 e 5), e muitos são os estudos que falharam nesta investigação, uma vez que são muitos os factores que influenciam o metabolismo (Carrasco-Portugal, 2011).

**Tabela 4** – Comparação da atividade das diferentes vias enzimáticas, entre géneros (adaptado de Carrasco-Portugal, 2011).

<b>Via enzimática</b>	<b>Atividade</b>
Cyp 1A2	H>M
Cyp 2C9	H=M
Cyp 2C19	H>F, H=M, M>H
Cyp 2D6	H=M
Cyp 2E1	H>M
Cyp 3A4	M>H, M=H
UGT	H>M
<b>H→ Homem, M→ Mulher</b>	

Vários investigadores utilizaram modelos de fígado animal, e demonstraram que não existia qualquer tipo de evidência de diferenças entre sexos. Comprovaram que nem os valores médios, nem os níveis, nem a própria atividade das CYP P450 diferem entre homens e mulheres. Contudo, ficou provado que estes estudos não

tiveram em consideração as hormonas sexuais, o que levou a resultados completamente diferentes aos demonstrados *in vivo* (Gandhi et al., 2004).

### **2.3.1. Enzimas de Fase I**

#### **CYP 3A4**

É a isoenzima mais abundante e predominante no organismo, juntamente com a CYP 3A5, sendo responsável pela metabolização de um grande número de fármacos (Flavia Franconi et al., 2007; Gandhi et al., 2004). É responsável por 30% metabolismo sistémico a nível hepático e 70% do metabolismo pré-sistémico no intestino delgado (Meibohm et al., 2002).

Esta CYP apresenta uma atividade 24% maior na mulher que no homem, o que leva a que fármacos metabolizados por esta via apresentem no homem maior tempo de semi-vida e por isso maior efeito do fármaco (Carrasco-Portugal, 2011; Lamba, Lin, Schuetz, & Thummel, 2012; Meibohm et al., 2002; Soldin et al., 2011; Soldin, P. & Mattison, R., 2009; Waxman & Holloway, 2009). No entanto, existem muitos estudos contraditórios, que apontam que esta alteração não gera variações significativamente relevantes nos efeitos terapêuticos da generalidade dos fármacos.

A eritromicina, um antibiótico do grupo dos macrólidos, é um substrato da CYP 3A4, e tem sido muito estudada, uma vez que apresenta uma clearance maior em mulheres que em homens, quando administrada por IV (Austin, Mather, Philpot, & McDonald, 1980; Chiou, Jeong, Wu, 2001). Vários estudos demonstraram que, na mulher, este fármaco apresenta um metabolismo hepático de 40 a 50% superior ao do homem, e, como tal, um menor tempo de semi-vida e menor duração do efeito terapêutico. Estes estudos apoiam a hipótese de que a Gp-P é em parte responsável pelas diferenças entre sexos devido a estes resultados com a eritromicina, uma vez que a Gp-P, é expressa em maior quantidade no homem quer a nível intestinal quer a nível hepático, o que faz diminuir o metabolismo no homem (Chiou, Jeong, Wu, 2001).

Contudo, outras hipóteses explicativas para este facto são também plausíveis, nomeadamente, o volume de distribuição inicial ser superior na mulher, o que faz com que haja mais fármaco disponível para entrar em circulação e ser posteriormente metabolizado (Austin et al., 1980).

### ***CYP 2D6***

Esta é outra enzima com elevado interesse no metabolismo de fármacos, por ser uma via de metabolização oxidativa, parcial ou total de vários fármacos, como dextrometorfano, codeína, propranolol, metoprolol, imitriptilina, amitriptilina e na maioria dos fármacos antipsicóticos e antiarrítmicos (Carrasco-Portugal, 2011; Franconi et al., 2007, 2012; Gandhi et al., 2004; Meibohm et al., 2002)

Inicialmente pensava-se que a metabolização através da CYP 2D6 não diferia consoante o género, mas estudos recentes provam o contrário. Meibohm et al. (2002), num estudo realizado numa população de 431 indivíduos demonstraram uma atividade ligeiramente superior nas mulheres (Meibohm et al., 2002) Franconi et al. (2007), todavia, afirmaram exatamente o contrário, defendendo que esta via apresenta uma atividade maior no homem. Utilizaram o dextrometorfano e o metoprolol, e demonstraram que o homem apresenta uma clearance mais rápida que a mulher. Da mesma forma, a mirtazapina, substrato da CYP 2D6 bem como da CYP 3A4, apresentou uma clearance superior nos homens quando comparados com as mulheres. O mesmo resultado foi obtido, quando comparada a clearance utilizando o propranolol. No entanto, estes autores estudaram também a sertralina, apenas substrato da CYP 2D6, e demonstraram que esta apresentava concentrações superiores no homem, o que contradiz os resultados anteriores, uma vez que se a concentração de sertralina é superior no homem é porque a sua clearance é inferior (Franconi et al., 2007). Em 2012, Franconi et al. realizaram outros estudos em que demonstram que os homens apresentavam maior atividade da CYP 2D6 que as mulheres, dando como exemplos os beta-bloqueadores como o metoprolol, carvedilol, nebivolol, demonstrando que estes apresentavam maiores efeitos adversos nas mulheres, face às maiores concentrações plasmáticas e maior tempo de semi-vida destes fármacos no sexo feminino (Franconi et al., 2012).

Carrasco-Portugal & Flores-Murrieta (2011) corroboraram que os homens têm uma atividade da CYP2D6 maior que a mulher num estudo utilizando o metoprolol por via oral. Este trabalho demonstrou concentrações superiores deste fármaco nas mulheres, comprovando assim que o homem apresenta um metabolismo mais rápido. Contudo, admitem que ainda são precisos estudos mais precisos, uma vez que acreditam que esta via é não só influenciada pelo género mas também pela etnia,



embora não sabendo em que medida é que ambas influenciam (Carrasco-Portugal, 2011).

São, pois, são necessários mais estudos de modo a compreender o grau de influência do sexo na atividade desta enzima face aos resultados controversos dos vários estudos (Carrasco-Portugal, 2011; Franconi et al., 2012).

### ***CYP 1A2***

Esta isoenzima é expressa maioritariamente no fígado, e está envolvida na metabolização de diversos fármacos como a teofilina, a cafeína, olanzapina e ondansertrom, bem como na ativação metabólica de substâncias cancerígenas. Os resultados dos estudos apontam que esta via sofre diferenças entre géneros, sendo também afetada pela etnia (Carrasco-Portugal, 2011; Franconi et al., 2012; Meibohm et al., 2002).

Ou-Yang et al (2000) avaliaram a atividade enzimática da CYP 1A2 através das concentrações urinárias da cafeína, que apresentou uma concentração menor na mulher comparativamente ao homem. Estes resultados indicam portanto, que o homem apresenta maior atividade nesta via. Da mesma forma a clozapina, substrato da CYP 1A2 e da CYP 3A4, obteve resultados semelhantes, mas apenas quando se normalizou a dose, idade e peso corporal (Ou-Yang et al., 2000).

Estudos realizados em 2004, utilizando microssomas de fígado de porcos e de leitões para avaliar a atividade enzimática desta via metabólica, apresentaram resultados contrários aos esperados, uma vez que demonstraram que a atividade da CYP 2A1 foi 4 vezes superior na fêmea quando comparada macho nos porcos e 2 vezes superior na fêmea, em leitões (Gandhi et al., 2004).

Ao quantificar a atividade da cafeína, substrato desta via, também expressou maior atividade no sexo feminino (Gandhi et al., 2004).

Todavia, estudos mais recentes de Bigos et al (2008) utilizando a clozapina e a olanzapina foram publicados com resultados novamente controversos, uma vez que afirmam que esta via apresenta maior atividade no homem. Sugerem que a atividade desta CYP é maior no sexo masculino pois os homens apresentam níveis plasmáticos dos fármacos inferiores às mulheres (Bigos et al., 2008).

Os resultados a esta via enzimática foram conclusivos, considerando que a atividade da CYP 1A2 é superior no homem (Bigos et al., 2008; Carrasco-Portugal, 2011).

### ***CYP 2C9***

Esta enzima apresenta vários substratos como a varfarina, fenitoína, diclofenac, ibuprofeno, piroxicam e sulfonilureias e diversos são os estudos que afirmam que esta é uma isoenzima polimórfica (Carrasco-Portugal, 2011; Gandhi et al., 2004; Meibohm et al., 2002; Meyer et al., 2001).

Um estudo de 2011, publicado por Carrasco-Portugal & Flores-Murrieta (2011), demonstrou uma menor concentração plasmática da fenitoína na mulher, apontando, pois, para um maior atividade metabólica desta via, quando as concentrações foram normalizadas pelo peso corporal (Carrasco-Portugal, 2011).

Porém, mais uma vez, existem resultados contraditórios e a maioria dos estudos publicados não demonstram qualquer diferença entre sexos, pelo menos com resultados clinicamente relevantes (Carrasco-Portugal, 2011; Meyer et al., 2001).

### ***CYP 2C19***

Esta isoenzima polimórfica tem como substratos fármacos como o omeprazol, pantoprazol, mefenitoina, citalopram e diazepam. Existe ainda muita controvérsia quanto à atividade desta enzima, uma vez que os estudos não são concordantes. Uns afirmam que esta difere consoante o sexo, outros afirmam que não é influenciada (Flavia Franconi et al., 2007; Meibohm et al., 2002; Tanaka, 1998).

Estudos apresentados por Hagg, Spigset & Dahlqvist (2001), demonstram uma atividade desta enzima mais baixa em mulheres jovens; no entanto, em mulheres idosas a atividade foi igual aos homens. Investigadores utilizaram o omeprazol para tentar esclarecer esta divergência e concluíram que esta CYP 2C19 é fortemente influenciada pelo uso de CO, sendo inibida e reduzida a sua atividade em cerca de 68% com o uso concomitante de contraceptivos orais. Pensa-se portanto, que as diferenças entre sexos existentes na atividade da CYP 2C19 estão diretamente relacionados com o uso de CO (Hägg, Spigset, & Dahlqvist, 2001). Em 2004,

estudos com omeprazol e mefenitoina, revelaram exatamente o mesmo: em mulheres que não tomavam CO, não havia quaisquer diferenças na atividade desta CYP quando comparadas com os homens, porém mulheres a tomar CO demonstravam uma atividade efetivamente inferior (Gandhi et al., 2004).

Contudo, sabe-se que não é só o género e a CO que influenciam a atividade enzimática, pensa-se que esta é também influenciada pela etnia. Contudo, não se sabe ao certo até que ponto este factor tem uma influência relevante (Carrasco-Portugal, 2011; Hägg et al., 2001).

### ***CYP 2E1***

O interesse por esta via metabólica tem vindo a aumentar e por isso muitos têm sido os estudos emergentes, uma vez que se pensa que esta é uma enzima polimórfica. Os substratos desta via metabólica incluem o etanol, clorzoxazona, e vários anestésicos, e segundo estudos apresentados por Meibohm et al. (2002), utilizando a clorzoxazona por via oral, a clearance foi cerca de  $\frac{1}{4}$  menor na mulher, contudo quando se normalizou o peso corporal esta desigualdade desapareceu (Meibohm et al., 2002).

Anos mais tarde, num estudo demonstrado por Carrasco-Portugal & Flores-Murrieta (2011), o mesmo resultado foi comprovado, uma vez que afirmam, através de estudos com a clorzoxazona, que a mulher apresenta um metabolismo 30% mais baixo (Carrasco-Portugal, 2011).

### ***2.3.2. Enzimas de Fase II***

As reações de fase II envolvem a formação de conjugados polares para posterior excreção renal. Estas reações envolvem várias enzimas de metabolização como glucuronosiltransferases (UGT), N-acetiltransferases, sulfotransferases e metiltransferases (Flavia Franconi et al., 2007; Meibohm et al., 2002). Neste tipo de reação, poucos são os estudos com resultados conclusivos quanto à influência do sexo; contudo, dos estudos que existem, muitos são aqueles que afirmam existir diferenças (Flavia Franconi et al., 2007; Spoletini, 2012).

### ***Glucuronosiltransferase***

A UGT é a isoenzima envolvida nas reações de conjugação de um grande número de fármacos, bem como de compostos endógenos. Pertence a uma superfamília de mais de 10 isoenzimas. Estudos apresentados por Franconi et al. (2007) sugerem que esta isoenzima demonstra uma atividade inferior na mulher, o que indica que fármacos metabolizados por esta via permanecem mais tempo em circulação. Contudo não conseguiram provar, esta diferença, para todos os membros desta família (Franconi et al., 2007).

De acordo com Court et al. (2001), os homens apresentam uma quantidade de UGT 1A6 cerca de 50% superior comparativamente às mulheres (Court et al., 2001). Outro estudo realizado com o paracetamol corroborou o anteriormente citado, uma vez que este fármaco demonstrou diferenças consoante o sexo, com concentrações menores na mulher que no homem, comprovando que a UGT 1A6, UGT 1A1 e UGT 1A9 têm uma atividade distinta consoante o sexo (Meibohm et al., 2002). Estudos de Morissette, Albert, Busque, St-Louis & Vinet (2001) com o micofenolato de mofetil, substrato da UGT 1A8 e UGT 1A10, evidenciaram uma atividade superior no homem (Morissette, Albert, Busque, St-Louis, & Vinet, 2001), confirmando também os estudos anteriores.

Em 2011, Carrasco-Portugal & Flores-Murrieta apresentaram estudos que corroboram os supramencionados, afirmando que a mulher apresenta uma atividade menor de UGT que o homem, tendo por base a eliminação de fármacos como o oxazepam, paracetamol, micofenolato de mofetil e labetalol. Todavia, admitem que poucos são os estudos efetuados a estas isoenzimas, e os resultados sem relevância clínica suficiente (Carrasco-Portugal, 2011).

### ***N-acetiltransferase***

Ao contrário das UGT, as N-acetiltransferases não demonstraram quaisquer diferenças entre sexos num estudo apresentado por Relling, Lin & Ayers (1992), tendo por base os metabolitos da cafeína. Anos mais tarde, Franconi et al. (2007) apresentam um estudo que confirma os resultados de Relling et al., onde afirmam que não existem divergências na atividade destas isoenzimas (Franconi et al., 2007; Relling, Lin, & Ayers, 1992)

### *Sulfotransferase*

Quanto às sulfotransferases, todos os estudos são concordantes que esta via de metabolização difere consoante o sexo, apresentando maior atividade no homem em comparação com a mulher. Desta forma, fármacos metabolizados por esta via terão, na mulher, maior tempo de semi-vida e maiores concentrações plasmáticas, e, por isso, efeito terapêutico mais prolongado e eventualmente mais efeitos adversos. Este facto foi demonstrado com algumas isoenzimas, como a fenol-sulfotransferase, que exibiu uma atividade dois terços inferiores na mulher (Szumlanski, Honchel, Scott, & Weinshilboum, 1992).

Entretanto, em 2007, Franconi et al. conseguiram provar, também, uma atividade inferior na mulher de cerca de 20 a 30%, na catecol-o-metiltransferase (COMT), bem como na tiopurina-metiltransferase (TPMT).

**Tabela 5-** Comparação da atividade enzimática, consoante os vários investigadores

<b>CYP</b>	<b>Variação entre Homem (H) e Mulher (M)</b>	<b>Referencias</b>
<b>CYP 3A4</b>	M>H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carrasco - Portugal &amp; Flores -Murrieta (2011);</li> <li>• Franconi et al. (2007)</li> <li>• Gandhi et al. (2004)</li> <li>• Soldin &amp; Mattison (2009)</li> <li>• Soldin et al. (2011)</li> <li>• Lamba et al. (2012)</li> <li>• Meibohm et al., 2002)</li> <li>• Waxman &amp; Holloway (2009)</li> <li>• Austin et al. (1980)</li> <li>• Chiou et al (2001)</li> </ul>
<b>CYP 2D6</b>	M>H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meibohm et al. (2002)</li> </ul>
	M<H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Franconi et al. (2007)</li> <li>• Franconi et al. (2012);</li> <li>• Carrasco – Portugal &amp; Flores -Murrieta (2011)</li> </ul>
<b>CYP 1A2</b>	M<H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ou-Yang et al (2000)</li> <li>• Bigos et al (2008)</li> <li>• Carrasco – Portugal &amp; Flores -Murrieta (2011)</li> </ul>
	M>H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gandhi et al. (2004)</li> </ul>
<b>CYP 2C9</b>	M>H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carrasco – Portugal &amp; Flores -Murrieta (2011)</li> </ul>
	M=H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meyer et al. (2001)</li> </ul>
<b>CYP 2C19</b>	Influenciada por CO M (CO) <(M (s/CO)=H)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hägg et al. (2001)</li> <li>• Tanaka (1998)</li> <li>• Gandhi et al. (2004)</li> <li>• Meibohm et al. (2002)</li> <li>• Carrasco – Portugal &amp; Flores -Murrieta (2011)</li> </ul>
<b>CYP 2E1</b>	M<H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meibohm et al. (2002)</li> <li>• Carrasco – Portugal &amp; Flores -Murrieta (2011)</li> </ul>
<b>UGT</b>	M<H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Franconi et al. (2007)</li> <li>• Court et al. (2001)</li> <li>• Morissette et al. (2001)</li> <li>• Carrasco – Portugal &amp; Flores -Murrieta (2011)</li> </ul>
<b>N-Acetiltransferases</b>	M=H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relling et al. (1992);</li> <li>• Franconi et al. (2007)</li> </ul>
<b>Sulfotransferases</b>	M<H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Franconi et al. (2007)</li> <li>• Szumlanski et al. (1992)</li> </ul>
<b>CO – Contraceção oral</b>		

## 2.4 Excreção

A excreção é responsável pela eliminação dos fármacos e seus metabolitos do organismo (Soldin & Mattison, 2009).

Os fármacos podem ser eliminados por diversas vias, nomeadamente por via renal, hepática ou pulmonar, pelo suor, leite materno, lágrimas, bÍlis e fezes (Carrasco-Portugal, 2011; Soldin & Mattison, 2009). Porém, a principal via de excreção para a maioria dos fármacos é a renal. Assim, o rim é o principal responsável pela eliminação do fármaco e dos seus metabolitos, seguindo cinéticas de ordem 1, através de filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular ativa (Soldin et al., 2011).

A taxa de eliminação é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo renal e à taxa de filtração glomerular (TFG), o que significa que se houver alterações nestes parâmetros, reflete-se diretamente na eliminação dos fármacos. Existem diversos estudos neste âmbito para determinar se as diferenças no género são expressas nestes parâmetros, e foram detetadas diferenças nas três principais funções renais, ou seja, na filtração, secreção e reabsorção tubular (Damoiseaux et al., 2014; Soldin & Mattison, 2009).

As desigualdades nas condições fisiológicas do homem e da mulher refletem-se num perfil farmacocinético de eliminação diferente, influenciando diretamente a clearance sistémica, a clearance total de todos os órgãos, principalmente do fígado e do rim (Soldin et al., 2011). A clearance renal dos fármacos não secretados ativamente ou reabsorvidos é dependente da taxa de filtração glomerular, que por sua vez é diretamente proporcional ao peso (Schlattjan, Biggemann, & Greven, 2005). Desta forma, a clearance renal é cerca de 10% mais baixa nas mulheres face a estas apresentarem efetivamente um peso menor quando comparadas com os homens (Kato, Kuge, & Kusuhara, 2002; Schlattjan et al., 2005).

Quando normalizado pela área de superfície corporal, o fluxo de sangue, a filtração glomerular, a secreção tubular e a reabsorção tubular são todas maiores no homem que na mulher não grávida (Flavia Franconi et al., 2012; Soldin & Mattison, 2009). Considera-se por isso, que o peso corporal é o principal factor responsável

pelas diferenças descritas entre géneros na eliminação (Carrasco-Portugal, 2011; Flavia Franconi et al., 2012; Schlattjan et al., 2005; Soldin & Mattison, 2009).

Todavia, é necessário ter em conta o papel das hormonas sexuais, Spoletini et al. (2011) admitem que as diferenças ao nível da excreção são não só influenciadas pelo peso, como pela testosterona. Uma vez que os homens apresentam uma maior clearance, face à indução que esta tem sobre o metabolismo muscular, que consequentemente aumenta a clearance de creatinina (Spoletini, 2012).

Um estudo realizado com metotrexato, em 2007, demonstrou que mesmo após a normalização do peso corporal, havia diferenças na taxa de excreção, ficando assim comprovado que se deve aos efeitos das hormonas sexuais, mais propriamente da testosterona (Flavia Franconi et al., 2007).

Outro estudo, desta vez com o ácido para-aminohipúrico (PAH) e com a furosemida - ambos substratos de sistemas de transporte de aniões orgânicos -, evidenciou uma clearance sistémica inferior e uma taxa de excreção bastante inferior em ratos fêmeas. Outro estudo, desta vez em humanos, apresentado pelos mesmos investigadores, corroborou o anterior, uma vez que a amantadina, mostrou uma menor clearance nas mulheres, aumentando assim o tempo de semi-vida, e consequentemente poderão advir mais efeitos adversos (Berg, 2006).

Contudo, a importância clínica destas diferenças na eliminação tem sido pouco investigada, e os estudos que existem são na grande maioria em animais, e por isso ainda não se compreende até que ponto estas desigualdades na eliminação vão ter consequências no efeito farmacológico e até na toxicidade do fármaco (Sabolić et al., 2007). São por isso essenciais mais estudos, especialmente em fármacos com margem terapêutica estreita, de modo a otimizar a terapêutica e assim contribuir para uma maior efetividade dos fármacos, sem exceder a dose necessária e recomendada (Kato et al., 2002; Sabolić et al., 2007; Soldin et al., 2011).



### 3. Diferenças farmacodinâmicas entre géneros

A farmacodinâmica é definida pela relação entre os "parâmetros farmacocinéticos e o efeito farmacológico no organismo" (Gandhi et al., 2004). Esta é uma área em que existem relativamente poucos estudos quanto ao efeito do género, uma vez que os efeitos farmacológicos são difíceis de definir e quantificar (Gandhi et al., 2004).

Existem várias áreas que têm ampliado a incidência na investigação sobre os efeitos do sexo na farmacodinâmica, como a cardiologia, neuropsiquiatria e analgesia, porém, os resultados, embora interessantes, são muito inconclusivos (Franconi & Campesi, 2014; Franconi et al., 2012). Todavia, segundo Franconi & Campesi (2014) é consensual que a mulher apresenta um pior perfil de segurança e maior toxicidade farmacológica, e que em grande parte se deve à farmacodinâmica (Franconi & Campesi, 2014).

Muitos investigadores consideram que o efeito das hormonas sexuais, no caso da farmacodinâmica, é muito limitado (Spoletini, 2012). Contudo, outros autores afirmam que existe uma diferença na expressão de alguns recetores, nomeadamente recetores adrenérgicos, que terá como consequência efeitos farmacológicos distintos consoante o sexo, mas não existem ainda estudos absolutos que comprovem tais afirmações (Pleym et al., 2003).

Segundo Kaasinenm, Nagren, Hietala, Frade & Rinne (2007), as mulheres possuem mais recetores de dopamina tipo D2, o que pode ter influência tanto na incidência, como na resposta e evolução do tratamento em doenças neuropsiquiátricas e influenciar o tratamento de fármacos, como os antipsicóticos. Num estudo, tendo por base a recaptação de fluorodopa, demonstrou que as mulheres apresentam maior captação e aumento da *turn-over* pré-sináptico da dopamina. Este estudo pressupõe ainda que a causa para diferenças na farmacodinâmica de fármacos, segundo o sexo, está na base da diferente libertação de dopamina no músculo estriado. Porém, quando tentou correlacionar a diferente libertação de dopamina com o diferente efeito dos fármacos, no homem e na mulher, não conseguiu obter resultados concretos para tal afirmação (Kaasinen, Nagren, Hietala, Farde, & Rinne, 2001).

As mulheres são mais suscetíveis a depressão, o que se pode relacionar com os níveis superiores de estrogénio e progesterona que induzem uma diminuição dos níveis

e atividade de serotonina, e fazendo com que o sexo feminino apresente diferentes respostas aos fármacos antidepressivos (Barbui et al., 2005; Damoiseaux et al., 2014). A resposta da mulher altera com a fase do ciclo menstrual, o período de vida reprodutivo e o uso de CO ou terapêutica hormonal de substituição, e por isso o efeito dos antidepressivos não é tão estável como no homem (Barbui et al., 2005; Damoiseaux et al., 2014).

Quando a mulher está deprimida, aumenta a depleção de triptofano, produzindo assim mais sinais e sintomas de depressão. Num estudo de Bano, Akhter & Afridi (2004), quando introduzida a terapêutica antidepressiva, a fluoxetina aumentou, o triptofano em 83% na mulher e 32% no homem, o que indica que a mulher, apesar de apresentar uma maior suscetibilidade para depressão, também apresenta maior sensibilidade aos antidepressivos que o homem (Bano, Akhter, & Afridi, 2004).

Num estudo mais recente de Keers & Aitchison (2010), as mulheres apresentam respostas superiores a antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina (ISRS), quando comparados com antidepressivos tricíclicos (ATC). Tal pode ser explicado pelo efeito modelador do estrogénio que faz com que para a mulher seja mais difícil atingir a janela terapêutica dos ATC. No entanto, até aos dias de hoje não houve estudos que o confirmassem (Keers & Aitchison, 2010).

Relativamente à terapêutica analgésica e anestésica, estudos demonstraram que estes fármacos também evidenciam diferenças entre sexos, no efeito terapêutico. E são, também evidenciadas diferenças na forma de reagir, entre o homem a mulher, quanto à dor (Franconi et al., 2007). A maioria dos estudos apontam para uma maior resposta na mulher ao efeito analgésico de fármacos opioides, mas ainda assim, é necessário ter em conta o tipo de recetor opioide envolvido. Uma vez que o aumento do estrogénio e da progesterona induz a supressão dos sítios de ligação dos opioides, como consequência há uma alteração da densidade do recetores e uma alteração na transdução. Contudo o modo de atuação ainda não é suficientemente claro (Craft, 2003). No caso da morfina, os homens têm menor sensibilidade ao recetor  $\kappa$  (Rasakham & Liu-Chen, 2011), sendo necessário cerca de 60% mais de dose para aliviar a mesma intensidade de dor que na mulher (Franconi et al., 2007). Anos mais tarde, Franconi et al. (2012) concluíram que embora a mulher apresente maior sensibilidade à morfina, o homem precisava apenas de

um aumento da dose de 30 a 40%, e não de 60% como tinham referido anteriormente, para fazer o mesmo efeito que na mulher (Franconi et al., 2012).

Na nicotina, Craft (2003) analisou a resposta de ambos os sexos através de pensos transdérmicos, evidenciou que no caso do homem aumentou o limiar da dor e de tolerância, enquanto na mulher não houve uma resposta similar. Esta variabilidade deve-se a diferenças nas hormonas sexuais que vão influenciar diretamente a afinidade para a ligação do fármaco ao recetor, bem como a densidade e a transdução do sinal (Craft, 2003).

Quanto a fármacos que atuam no sistema cardiovascular, estudos utilizando o metoprolol e o propranolol demonstram maiores concentrações na mulher. Por isso, com a mesma dose terapêutica, o sexo feminino tem uma diminuição mais acentuada da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica que no homem (Luzier et al., 1999).

O ácido acetilsalicílico (AAS) também tem sido sujeito a vários estudos, contudo muitos deles ainda apresentam resultados incertos. Pensa-se que este apresenta maior biodisponibilidade na mulher devido ao facto de o homem conjugar mais rapidamente o AAS com a glicerina e com o ácido glucurónico (Becker et al., 2006). Mais recentemente, Spoletini et al. (2012) justificaram a maior biodisponibilidade deste fármaco na mulher à maior absorção e consequente hidrolisação. Contudo, também atribuem este facto à influência das hormonas sexuais, uma vez que quando a mulher se encontra a tomar CO, a biodisponibilidade é menor porque a absorção é mais lenta; no homem, o efeito é menor, uma vez que a testosterona potencia a inibição do AAS (Spoletini, 2012).

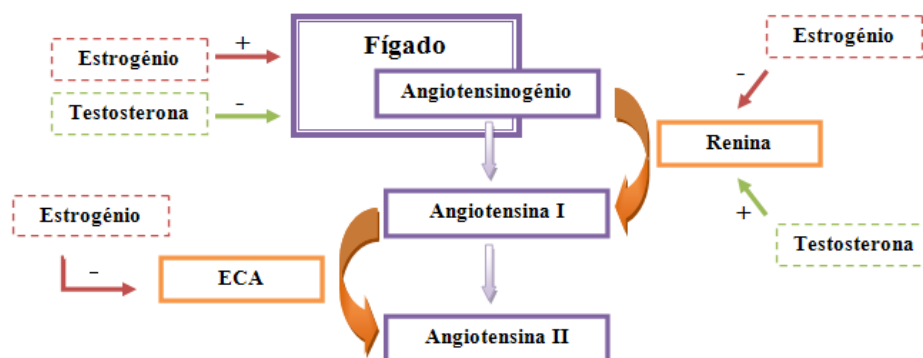
Também os recetores plaquetares são dependentes das hormonas sexuais, e por isso variam não só de homem para mulher, como consoante a fase do ciclo menstrual em que a mulher se encontra, estes são influenciados pelo estrogénio, progesterona e testosterona. Concentrações maiores de estrogénio e progesterona potenciam a agregação plaquetar, enquanto a testosterona potencia os antiagregantes plaquetares (Haque et al., 2000). As mulheres apresentam potencialmente maior risco de hemorragias, quando comparadas com os homens. No caso da arritmia, as mulheres apresentam também, maior vulnerabilidade, explicada pela tendência acrescida da mulher à hiponatremia (Haque et al., 2000).

O homem e a mulher não diferem na sensibilidade à insulina e utilização da glicose, contudo, a insulina periférica é significativamente maior na mulher e existe maior tendência para a mulher aumentar a resistência à insulina (Woods, Gotoh, & Clegg, 2003).

Quanto ao eixo-renina-angiotensina-aldosterona (RAA), sistema que atua ao nível da regulação do sistema cardiovascular, muitos são os estudos relativos à farmacodinâmica de ambos os sexos uma vez que foram identificadas interferências das hormonas sexuais (Fischer, Baessler, & Schunkert, 2002; Franconi & Campesi, 2014; Flavia Franconi et al., 2012; Spoletini, 2012).

Estudos mais recentes como os de Spoletini et al. (2012) e Franconi et al. (2014) afirmam que as hormonas sexuais endógenas e exógenas influenciam o eixo RAA de diversas formas, uma vez que não só diminuem a atividade da renina, como diminuem a expressão da enzima da conversão da angiotensina (ECA) e aumentam os níveis de angiotensina II e a disponibilidade do angiotensinogénio, como demonstrado na figura 2 (Franconi & Campesi, 2014; Spoletini, 2012).

No caso da mulher, apresenta maiores níveis plasmáticos de angiotensinogénio, porém a renina é diminuída pelo estrogénio, não se dando assim a conversão para a angiotensina I; no homem a produção de renina é estimulada pela testosterona (figura 2). Uma vez que os estrogénios endógenos têm a capacidade de inibir o eixo RAA, tendo por isso um papel cardioprotetor, contribuem para o aumento do efeito dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA), como o captopril e lisinopril. Promovem, assim, maior vasodilatação e diminuição da pressão arterial mais acentuadamente na mulher (Fischer, Baessler, & Schunkert, 2002; Franconi & Campesi, 2014; Spoletini, 2012).



**Figura 2** – Influência das Hormonas Sexuais no Eixo Renina-Angiotensina (adaptado de Spoletini, 2012).

Contudo, ainda poucos são os estudos e poucos são os que incluem mulheres; na maioria as mulheres só representam cerca de 30 a 40% da população em estudo (Franconi & Campesi, 2014).

No caso da farmacodinâmica, é preciso perceber a relação existente entre os parâmetros farmacocinéticos e o efeito farmacológico, uma vez que muitos das possíveis divergências entre sexos se devem a um efeito consequente a uma alteração farmacocinética que vai originar diferentes interações com os recetores e posteriormente alterar o efeito terapêutico (Franconi & Campesi, 2014).

#### **4. Diferenças entre géneros quanto aos efeitos adversos dos fármacos**

Muitos são os factores predisponentes a efeitos adversos, como o aumento da idade, a polimedicação, automedicação, doenças renais e hepáticas e o sexo feminino (Duckelmann-Hofer, 2012). Face às diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas já mencionadas, a mulher exhibe geralmente mais efeitos adversos que os homens. Segundo a FDA, o sexo feminino apresenta maior tendência a desenvolver efeitos adversos a fármacos e mais graves (Kando, Yonkers, & Cole, 1995; Soldin, P. & Mattison, R., 2009).

Como não existe um ajuste da dose farmacológica de acordo com o sexo, a mulher tem maior propensão a apresentar efeitos secundários. Tal facto deve-se às concentrações plasmáticas de fármacos serem superiores na mulher e à menor clearance plasmática e superior tempo de eliminação, o que se reflete numa maior gravidade dos efeitos adversos, uma vez que o fármaco fica mais tempo em circulação (Soldin & Mattison, 2009).

De acordo com Kando, Yonkers & Cole (1995) e Rademaker et al. (2001), a mulher apresenta um risco de 1.5 a 1.7 vezes superior de desenvolver efeitos adversos à medicação. Porém esta incidência, ainda não inteiramente esclarecida, parece estar relacionada com as diferenças anatómicas e fisiológicas entre os dois sexos, factores hormonais e alterações a nível da farmacocinética e farmacodinâmica (Kando et al., 1995; Rademaker, 2001). Uma investigação de Martin, Biswas & Freemantle (1998), no Reino Unido aponta que os efeitos adversos são cerca de 50 a 60 % mais prováveis em mulheres e que num estudo de coorte, num hospital, de suspeitas de efeitos adversos entre géneros, em cada 1000 doentes/mês, 12.9 eram homens e 20.6 eram mulheres (Martin, Biswas, & Freemantle, 1998). Outro estudo em Espanha, no centro de farmacovigilância, 60% das 1609 reacções adversas a AINE foram demonstradas em mulheres (Figueras, Capella, Castel, & Laporte, 1994).

Outros estudos, na área cardiovascular, demonstraram que 70 % das mulheres apresentam Torsade de Points em consequência de um intervalo de QT prolongado como efeito adverso de fármacos antiarrítmicos (Benton, 2000; Makkar, Fromm, Steinman, Meissner, & Lehmann, 1993).

Ambos os estudos afirmam que se deve ao efeito indutor do estrogénio, que induz bradicardia e assim prolonga o intervalo de QT, enquanto no homem o intervalo de QT

é menor e por isso menos frequentemente apresentam esta reação adversa, porque os androgénios tendem a diminuir este intervalo (Drici & Clément, 2001; Rademaker, 2001).

Um estudo canadense, realizado entre Abril de 1986 e Maio de 1996, com cerca de 2367 participantes, a mulher apresentou cerca de 73% mais de notificações de efeitos adversos que os homens, na maioria dos fármacos (Tran, Knowles, Liu, & Shear, 1998).

Nos Estados Unidos cerca de 5% dos internamentos hospitalares, bem como 7000 mortes, devem-se a efeitos adversos da medicação. É por isso essencial compreender os factores que podem influenciar a medicação (tabela 6), para assim poder gerir-se os riscos inerentes à administração de fármacos (Carrasco-Portugal, 2011; Rademaker, 2001).

**Tabela 6** – Comparação da incidência de efeitos adversos entre homens e mulheres

<b>Comparação da incidência de efeitos adversos em homens (H) e mulheres (M)</b>	<b>Referência</b>
M 1.5 a 1.7 vezes > H	Kando et al (1995), Rademaker et al (2001)
M 50 a 60 % > H	Martin, Biswas & Freemantle (1998)
60%M/40%H	Figueras, Capella, Castel, & Laporte, 1994
70%M/30%H	Benton (2000); Makkar, Fromm, Steinman, Meissner & Lehmann (1993)
73% de notificações de efeitos adversos/ M	Tran, Knowles, Liu & Shear (1998)

Os estudos neste âmbito têm-se intensificado, e já são muitos os grupos de fármacos identificados como os que provocam mais reações adversas – anti-infecciosos (60.4%), antidepressivos (21.5%), fármacos que atuam no sistema músculo-esquelético (3.7%). Sendo a maioria das reações adversas notificadas, reações cutâneas (49%) (Rademaker, 2001).

A investigação do vírus da imunodeficiência humana (VIH) tem adquirido cada vez maior relevância nas últimas décadas, e as diferenças entre géneros neste tipo de fármacos também, uma vez que já muitos são os estudos que têm em conta a taxa de

progressão da doença, a resposta virológica e imunológica e a relação entre o homem e a mulher (Poundstone, Chaisson, & Moore, 2001).

Segundo Ofotokun (2005) as mulheres são mais propensas a apresentar reações a fármacos antirretrovirais que os homens, tal facto deve-se a estas apresentarem pior perfil de toxicidade: apresentam maior predisposição a dislipidémia, acidose láctica, erupções cutâneas e disfunções hepáticas. A acidose láctica é outra das consequências dos fármacos antirretrovirais, sendo que cerca de 83% ocorre na mulher, em que 16%, dos 83% casos, foram fatais. Existe ainda, uma correlação entre a lipodistrofia e o género, de 2258 pessoas com VIH a fazer terapêutica com antirretrovirais, a mulher apresentou cerca de 2 vezes maior prevalência de lipodistrofia, como reação adversa, que o homem (Ofotokun, Chuck, & Hitti, 2007; Ofotokun, 2005). Com a nevirapina, inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN), a mulher apresenta maior tendência a prurido e hepatite, e ainda aumento de efeitos gastrointestinais e distúrbios metabólicos, que o homem (Ofotokun et al., 2007).

Todavia, é preciso ter em conta outros factores para se perceber até que ponto é que as mulheres apresentam mais reações adversas que os homens (tabela 7). Uma vez que as mulheres tendencialmente fazem mais medicação – CO, terapêutica hormonal de substituição, entre outras – por isso existe maior predisposição a interações farmacológicas, assim sendo as reações adversas poderão não estar só relacionadas com o género mas também com a administração concomitante de vários medicamentos (Zagrosek-Regit, 2012).

**Tabela 7** – Possíveis razões para as diferentes reações adversas entre sexos (adaptado de (Soldin, P. & Mattison, R., 2009).

<b>Razões para diferenças entre sexos</b>	<b>Razões Farmacológicas</b>	<b>Factores Farmacológicos</b>
Mulheres têm mais overdoses que os homens	Farmacocinética	O volume de distribuição é maior; A fração livre do fármaco é maior; Clearance aumenta ou diminui, consoante a via de eliminação
Mulheres são mais sensíveis aos fármacos que os homens	Farmacodinâmica	Diferenças nos números de recetores Diferenças na ligação aos recetores Diferenças na via de transdução de sinal após ligação ao recetor
Mulheres fazem mais medicação que os homens	Interação entre Fármacos	Diferenças na farmacocinética Diferenças na farmacodinâmica



## CONCLUSÃO

Em termos anatómicos, são óbvias algumas das diferenças entre o sexo feminino e masculino, nomeadamente o tamanho e peso corporal. No entanto, muitas outras diferenças existem em termos anatomofisiológicos, nomeadamente relativos à água e gordura corporal, componente hormonal, entre outros. Todas estas variações entre homem e mulher podem acarretar alguma variabilidade na resposta farmacológica, quer em termos de efeito ou eficácia terapêutica, quer em termos de efeitos adversos. Estas diferenças, todavia, não estão totalmente estudadas. As limitações no conhecimento das diferenças entre géneros estão em grande parte relacionadas com o facto de que só a partir dos anos 90 as mulheres passaram a fazer parte da investigação clínica, uma vez que até então eram excluídas e os resultados extrapolados. Porém, apesar das novas diretrizes elaboradas pela FDA e INS, ainda poucos são os estudos que seguem os regulamentos, talvez porque ao incluir a mulher acarreta outros factores que no homem não precisariam de ser incluídos, como as oscilações hormonais associadas ao ciclo menstrual.

Atualmente existem já diversos estudos sobre o tema, mas, tal como demonstrado nesta monografia, o grau de divergência entre eles é por vezes elevado. Os trabalhos apontam para diferenças em termos do perfil farmacocinético, maioritariamente devido às diferenças hormonais, que, no entanto condicionam também a componente anatomofisiológica, como a água corporal e tecido adiposo, entre outros. Assim, os factores parecem ter uma dupla interação entre si, o que dificulta muitas vezes as conclusões dos estudos.

A nível farmacocinético, o metabolismo é onde se centram a maioria das diferenças que vão influenciar a resposta farmacológica entre homem e mulher, particularmente diferenças nas CYP; todavia, ainda são muitos os estudos com resultados contraditórios e que não apresentam fundamentações, mas sim suposições.

Apesar dos avanços na investigação, o que acontece na prática clínica ainda não corresponde ao que efetivamente é referido na literatura. Tal facto pode ser exemplificado com a normalização da dose pelo peso corporal, que suprime a maioria das diferenças no volume de distribuição. Contudo, na prática não acontece e as doses são *standard*, tanto para o homem como para a mulher, que em certos casos acarreta

doses excessivas e noutros a doses sub-terapêuticas e assim respetivamente a toxicidade ou ineficácia terapêutica.

O estudo relativo às diferenças entre sexos ainda é muito limitado. Apesar de existirem já diversos estudos sobre o tema, poucos são os que apresentam resultados efetivos, em que se explique exatamente a causa da diferença e a sua respetiva consequência. Acresce ainda a existência de muitas lacunas e divergências de opinião, o que, no entanto, pode ser útil para que a investigação se torne dinâmica, proporcionando a existência de novas teorias e novos estudos. Este é por isso um tema emergente mas ainda carece de investigação.

## BIBLIOGRAFIA

- Abduljalil, K., Furness, P., Johnson, T. N., Rostami-Hodjegan, A., & Soltani, H. (2012). Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(6), 365–396. <http://doi.org/10.2165/11597440-0000000000-00000>
- Arnold, A. P., Chen, X., & Itoh, Y. (2012). Sex and Gender Differences in Pharmacology. *Sex and Gender Differences in Pharmacology*, 214, 67–88. <http://doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3>
- Austin, K. L., Mather, L. E., Philpot, C. R., & McDonald, P. J. (1980). Intersubject and dose-related variability after intravenous administration of erythromycin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 10(3), 273–279.
- Bano, S., Akhter, S., & Afridi, M. I. (2004). Gender based response to fluoxetine hydrochloride medication in endogenous depression. *Journal of the College of Physicians and Surgeons*, (14).
- Barbui, C., Nosè, M., Bindman, J., Schene, A., Becker, T., Mazzi, M. A., ... Tansella, M. (2005). Sex differences in the subjective tolerability of antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(6), 521–526.
- Becker, D. M., Segal, J., Vaidya, D., Yanek, L. R., Herrera-Galeano, J. E., Bray, P. F., ... Faraday, N. (2006). Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 295(12), 1420–7. <http://doi.org/10.1001/jama.295.12.1420>
- Benton, R. (2000). Greater quinidine-induced QTc interval prolongation in women. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 67(4), 413–418. <http://doi.org/10.1067/mcp.2000.105761>
- Berg, U. B. (2006). Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(9), 2577–2582. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfl227>
- Bigos, K. L., Pollock, B. G., Coley, K. C., Miller, D. D., Marder, S. R., Aravagiri, M., ... Bies, R. R. (2008). Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *Journal of Clinical Pharmacology*, 48(2), 157–65. <http://doi.org/10.1177/0091270007310385>
- Blüher, M. (2013). Importance of estrogen receptors in adipose tissue function. *Molecular Metabolism*, 2(3), 130–132. <http://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.07.001>

- Brown, L. M., & Clegg, D. J. (2010). Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 122(1-3), 65–73. <http://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.12.005>
- Burger, H. G., Dudley, E. C., Robertson, D. M., & Dennerstein, L. (2002). Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Progress in Hormone Research*, 57, 257–275. <http://doi.org/10.1210/rp.57.1.257>
- Cantero, M. T. R., & Pardo, M. A. (2006). European Medicines Agency policies for clinical trials leave women unprotected. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 60(11), 910–911. <http://doi.org/10.1136/jech.2006.049379>
- Carrasco-Portugal, M. D. C. (2011). Gender Differences in the Pharmacokinetics of Oral Drugs. *Pharmacology & Pharmacy*, 02(01), 31–41. <http://doi.org/10.4236/pp.2011.21004>
- Chiou WL, Jeong HY, Wu TC, M. C. (2001). Use of the erythromycin breath test for in vivo assessments of cytochrome P4503A activity and dosage individualization. *Clin. Pharmacol. Ther*, 70(C1).
- Corsonello, A., Pedone, C., & Incalzi, R. (2010). Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Current Medicinal Chemistry*, 17(6), 571–584. <http://doi.org/10.2174/092986710790416326>
- Court, M. H., Duan, S. X., von Moltke, L. L., Greenblatt, D. J., Patten, C. J., Miners, J. O., & Mackenzie, P. I. (2001). Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 299(3), 998–1006.
- Craft, R. M. (2003). Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia. *Life Sciences*, 72(24), 2675–2688. [http://doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00178-4](http://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00178-4)
- Cummins, C. (2002). Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 72(5), 474–489. <http://doi.org/10.1067/mcp.2002.128388>
- Damoiseaux, V. a., Proost, J. H., Jiawan, V. C. R., & Melgert, B. N. (2014). Sex Differences in the Pharmacokinetics of Antidepressants: Influence of Female Sex Hormones and Oral Contraceptives. *Clinical Pharmacokinetics*, 53(6), 509–519. <http://doi.org/10.1007/s40262-014-0145-2>
- Donovan, M. D. (2005). Sex and racial differences in pharmacological response: effect of route of administration and drug delivery system on pharmacokinetics. *Journal of Women's Health (2002)*, 14(1), 30–7. <http://doi.org/10.1089/jwh.2005.14.30>
- Drici, M. D., & Clément, N. (2001). Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Safety: An International*

*Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 24(8), 575–585.  
<http://doi.org/10.2165/00002018-200124080-00002>

- Duckelmann-Hofer, C. (2012). Gender and Polypharmacotherapy in the Elderly: A Clinical challenge. In V. Zagrosek-Regit (Ed.), *Sex and gender differences in pharmacology* (24th ed., pp. 170–180). [http://doi.org/DOI 10.1007/978-3-642-30726-3\\_9](http://doi.org/DOI 10.1007/978-3-642-30726-3_9)
- FDA. Guideline for the study and evaluation of gender difference in the clinical evaluation of drugs (1993).
- FDA. guidance for industry FDA (1997).
- Figueras, A., Capella, D., Castel, J., & Laporte, J. (1994). Spontaneous reporting of adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs, 297–303.
- Fischer, M., Baessler, A., & Schunkert, H. (2002). Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system, 53, 672–677.
- Franconi, F., Brunelleschi, S., Steardo, L., & Cuomo, V. (2007). Gender differences in drug responses. *Pharmacological Research*, 55(2), 81–95.  
<http://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.11.001>
- Franconi, F., & Campesi, I. (2014). Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: Interaction with biological differences between men and women. *British Journal of Pharmacology*, 171(3), 580–594.  
<http://doi.org/10.1111/bph.12362>
- Franconi, F., Campesi, I., Occhioni, S., Antonini, P., & Murphy, M. (2012). *Sex and Gender in Adverse Drug Events, Addiction, and Placebo*.
- Franconi, F., Sanna, M., Straface, E., Chessa, R., & Rosano, G. (2012). *Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine*. (S. Oertelt-Prigione & V. Regitz-Zagrosek, Eds.) *Pathophysiology*. London: Springer London. <http://doi.org/10.1007/978-0-85729-832-4>
- Frank, A., Brown, L. M., & Clegg, D. J. (2014). The role of hypothalamic estrogen receptors in metabolic regulation. *Frontiers in Neuroendocrinology*, (June).  
<http://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.002>
- Gambacciani, M., Ciaponi, M., Cappagli, B., De Simone, L., Orlandi, R., & Genazzani, a. R. (2001). Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*, 39(2), 125–132. [http://doi.org/10.1016/S0378-5122\(01\)00194-3](http://doi.org/10.1016/S0378-5122(01)00194-3)
- Gandhi, M., Aweeka, F., Greenblatt, R. M., & Blaschke, T. F. (2004). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44(1), 499–523.  
<http://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453>

- Geller, S. E., Koch, A., Pellettieri, B., & Carnes, M. (2011). in Clinical Trials: Have We Made Progress? *Journal of Women's Health*, 20(3), 315–320.
- Gibaldi, M., & Levy, G. (1976). Pharmacokinetics in clinical practice. 2. Applications. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 235(18), 1987–1992. <http://doi.org/10.1001/jama.1976.03260440039020>
- Hägg, S., Spigset, O., & Dahlqvist, R. (2001). Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 51(2), 169–73. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2014435&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Haque, S. F., Matsubayashi, H., Izumi, S., Sugi, T., Arai, T., Kondo, A., & Makino, T. (2000). Sex Difference in Platelet Aggregation Detected by New Aggregometry Using Light Scattering. *Endocrine Journal*, 48(1), 33–41. <http://doi.org/10.1507/endocrj.48.33>
- Isoherranen, N., & Thummel, K. E. (2013). Drug metabolism and transport during pregnancy: How does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metabolism and Disposition*, 41(2), 256–262. <http://doi.org/10.1124/dmd.112.050245>
- Kaasinen, V., Nagren, K., Hietala, J., Farde, L., & Rinne, J. (2001). Sex differences in extrastriatal dopamine d(2)-like receptors in the human brain. *Am J Psychiatry* 2001, 11, 158:308.
- Kando, J. C., Yonkers, K. a, & Cole, J. O. (1995). Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs*, 50(1), 1–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588082>
- Kato, Y., Kuge, K., & Kusuhara, H. (2002). Gender Difference in the Urinary Excretion of Organic Anions in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(2), 483–489. <http://doi.org/10.1124/jpet.102.033878>
- Keers, R., & Aitchison, K. J. (2010). Gender differences in antidepressant drug response. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 22(5), 485–500. <http://doi.org/10.3109/09540261.2010.496448>
- Kim, R. (2001). Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 70(2), 189–199. <http://doi.org/10.1067/mcp.2001.117412>
- Kirkwood, C., Moore, a, Hayes, P., Devane, C. L., & Pelonero, a. (1991). Influence of menstrual cycle and gender on alprazolam pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 50, 404–409.

- Lamba, J. K., Lin, Y. S., Schuetz, E. G., & Thummel, K. E. (2012). Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.017>
- Lippman, A. (2006). *The Inclusion of Women in Clinical Trials: Are We Asking the Right Questions? Women and Health Protection. Women and Health Protection.*
- Luzier, A., Killian, A., Wilton, J., Wilson, M., Forrest, A., & Kazierad, D. (1999). Gender-related effects of metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 66, 594–601.
- Makkar, R. R., Fromm, B. S., Steinman, R. T., Meissner, M. D., & Lehmann, M. H. (1993). Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 270(21), 2590–7. <http://doi.org/10.1001/jama.270.21.2590>
- Martin, R., Biswas, P., & Freemantle, S. (1998). Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*, 11.
- Martinez, M. N., & Amidon, G. L. (2002). A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42(6), 620–643. <http://doi.org/10.1177/00970002042006005>
- Mayes, J. S., & Watson, G. H. (2004). Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 5(4), 197–216. <http://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00152.x>
- Meibohm, B., Beierle, I., & Derendorf, H. (2002). How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clinical Pharmacokinetics*, 41(5), 329–342. <http://doi.org/10.2165/00003088-200241050-00002>
- Messinis, I. E., Messini, C. I., & Dafopoulos, K. (2014). Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(6), 714–722. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.003>
- Meyer, M. C., Straughn, a B., Mhatre, R. M., Shah, V. P., Chen, M. L., Williams, R. L., & Lesko, L. J. (2001). Variability in the bioavailability of phenytoin capsules in males and females. *Pharmaceutical Research*, 18(3), 394–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11442282>
- Miller, M. A. (2001). Gender-Based Differences in the Toxicity of Pharmaceuticals — The Food and Drug Administration ’ s Perspective, 149–152.
- Mödder, U. Il, Clowes, J. a., Hoey, K., Peterson, J. M., McCready, L., Oursler, M. J., ... Khosla, S. (2011). Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(1), 27–34. <http://doi.org/10.1002/jbmr.128>

- Morissette, P., Albert, C., Busque, S., St-Louis, G., & Vinet, B. (2001). In vivo higher glucuronidation of mycophenolic acid in male than in female recipients of a cadaveric kidney allograft and under immunosuppressive therapy with mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit.*
- Ofotokun, I. (2005). Sex differences in the pharmacologic effects of antiretroviral drugs: potential roles of drug transporters and phase 1 and 2 metabolizing enzymes. *Topics in HIV Medicine: A Publication of the International AIDS Society, USA*, 13(2), 79–83.
- Ofotokun, I., Chuck, S. K., & Hitti, J. E. (2007). Antiretroviral pharmacokinetic profile: A review of sex differences. *Gender Medicine*, 4(2), 106–119. [http://doi.org/10.1016/S1550-8579\(07\)80025-8](http://doi.org/10.1016/S1550-8579(07)80025-8)
- Ou-Yang, D. S., Huang, S. L., Wang, W., Xie, H. G., Xu, Z. H., Shu, Y., & Zhou, H. H. (2000). Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 49(2), 145–151. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00128.x>
- Overholser, B. R., Kays, M. B., Forrest, A., & Sowinski, K. M. (2004). Sex-Related Differences in the Pharmacokinetics of Oral Ciprofloxacin. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 44(9), 1012–1022. <http://doi.org/10.1177/0091270004266843>
- Pae, C.-U., Mandelli, L., Kim, T.-S., Han, C., Masand, P. S., Marks, D. M., ... Serretti, A. (2009). Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: a pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 63(3), 228–235. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.03.010>
- Pinnow, E., Sharma, P., Parekh, A., Gevorkian, N., & Uhl, K. (2009). Increasing participation of women in early phase clinical trials approved by the FDA. *Women's Health Issues: Official Publication of the Jacobs Institute of Women's Health*, 19(2), 89–93. <http://doi.org/10.1016/j.whi.2008.09.009>
- Pleym, H., Spigset, O., Kharasch, E. D., & Dale, O. (2003). Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47(3), 241–259. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648189>
- Poundstone, K., Chaisson, R., & Moore, R. (2001). Differences in HIV disease progression by injection drug use and by sex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1115–1123.
- Rademaker, M. (2001). Do women have more adverse drug reactions? *American Journal of Clinical Dermatology*, 2(6), 349–351.
- Rang, H., Dale, M., & Reyes, G. F. (2002). *Pharmacology. Pharmacology* (Eighth Edi).



- Rasakham, K., & Liu-Chen, L. Y. (2011). Sex differences in kappa opioid pharmacology. *Life Sciences*, 88(1-2), 2–16. <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.10.007>
- Raz, L., & Virginia, M. (2012). Considerations of Sex and Gender Differences in Preclinical and Clinical Trials. In V. Regitz-Zagrosek (Ed.), *Sex and gender differences in pharmacology* (24th ed., pp. 128–142). [http://doi.org/DOI 10.1007/978-3-642-30726-3\\_7](http://doi.org/DOI 10.1007/978-3-642-30726-3_7)
- Relling, M. V, Lin, J., & Ayers, G. D. (1992). PHARMACOEPIDEMOLOGY AND DRUG UTILIZATION Racial and gender differences in, 1–14.
- Sabolić, I., Asif, A. R., Budach, W. E., Wanke, C., Bahn, A., & Burckhardt, G. (2007). Gender differences in kidney function. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 455, 397–429. <http://doi.org/10.1007/s00424-007-0308-1>
- Schlattjan, J. H., Biggemann, F., & Greven, J. (2005). Gender-Differences in Renal Tubular Taurocholate Transport. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, 371(6), 449–456. <http://doi.org/10.1007/s00210-005-1081-3>
- Sherman, B. M., West, J. H., & Korenman, S. G. (1976). The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 42(4), 629–636. <http://doi.org/10.1210/jcem-42-4-629>
- Soldin, O. P., Chung, S. H., & Mattison, D. R. (2011). Sex differences in drug disposition. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 7–9. <http://doi.org/10.1155/2011/187103>
- Soldin, P., O., & Mattison, R., D. (2009). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44(3), 143–157. <http://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453>
- Spoletini, I. et al. (2012). Sex Differences in Drug Effects: Interaction with Sex Hormones in Adult Life. In *Sex and gender differences in pharmacology* (pp. 92–103).
- Stavros, C., Manolagas, C. A., O'Brien, & Almeida, M. (2013). The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 9, 699–712. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2013.179>
- Szumslanski, C., Honchel, R., Scott, M., & Weinshilboum, R. (1992). Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver–erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics*.
- Tanaka, E. (1998). Clinically important pharmacokinetic drug – drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes, 403–416.
- Tanaka, E. (1999). Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 339–346.

- Tran, C., Knowles, S. R., Liu, B. a, & Shear, N. H. (1998). Gender differences in adverse drug reactions. *Journal of Clinical Pharmacology*, 38(11), 1003–9. <http://doi.org/10.1177/009127009803801103>
- Walle, U. K., Fagan, T. C., Topmiller, M. J., Conradi, E. C., & Walle, T. (1994). The influence of gender and sex steroid hormones on the plasma binding of propranolol enantiomers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 37(1), 21–5. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1364704&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Waxman, D. J., & Holloway, M. G. (2009). Sex Differences in the Expression of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes. *Mol Pharmacol*, 76(2), 215–228. <http://doi.org/10.1124/mol.109.056705.cial>
- Weinberger, A. H., McKee, S. a, & Mazure, C. M. (2010). Inclusion of women and gender-specific analyses in randomized clinical trials of treatments for depression. *Journal of Women's Health* (2002), 19(9), 1727–1732. <http://doi.org/10.1089/jwh.2009.1784>
- Weinshilboum, R. (2003). Inheritance and drug response. *The New England Journal of Medicine*, 348(6), 529–537. <http://doi.org/10.1056/NEJMra020021>
- Woods, S., Gotoh, K., & Clegg, D. (2003). Gender Differences in the Control of Energy Homeostasis. *Experimental Biology and Medicine*, 228, 1175–1180.
- Yaheya, M., & Ismail, M. (2009). Drug-food interactions and role of pharmacist. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2(4), 1–10.
- Zagrosek-Regit, V. (2012). *Sex and Gender Differences in Pharmacology*. (V. Zagrosek-Regit, Ed.) (214th ed.). <http://doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3>
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, 138(1), 103–141. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Zhang, H., Cui, D., Wang, B., Han, Y.-H., Balimane, P., Yang, Z., ... Rodrigues, a D. (2007). Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clinical Pharmacokinetics*, 46(2), 133–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253885>

